

III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing
(Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert)
und Forschergruppe Diabetes
(Leiter: Professor Dr. med. H. Mehnert, München)

DER STOFFWECHSEL DES SPLANCHNIKUSGEBIETS UNTER DEM EINFLUSS VON FRUKTOSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Siegfried Stiegler
München 1978

III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing
(Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert)
und Forschergruppe Diabetes
(Leiter: Professor Dr.med. H. Mehnert, München)

DER STOFFWECHSEL DES SPLANCHNIKUSGEBIETS UNTER DEM EINFLUSS VON FRUKTOSE

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München**

vorgelegt von

Siegfried Stiegler

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München



Referent: Privatdozent Dr. med. G. Dietze
Koreferent: Professor Dr. med. H. Mehnert
Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 4. 1978

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Seite

I. EINLEITUNG

II. METHODIK

1. Untersuchungsgut	3
Aufklärung, Auswahl und Vorbereitung der Probanden	
2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße	
a. Lebervenenkatheterisation	6
b. Punktion der Arteria femoralis dextra	6
3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung	7
4. Messung der Leberdurchblutung	9
5. Substratanalysen	
a. Aufbereitung der Blutproben	11
b. Bestimmungen im Vollblut	11
Hämatokrit	
c. Bestimmungen im Serum	12
Freie Fettsäuren	
Glyzerin	
Insulin	
d. Bestimmungen im enteiweißten Überstand	14
Glukose	
Fruktose	

Laktat

Pyruvat

Alanin

 β -Hydroxybutyrat

Azetazetat

6. Mathematische und statistische Methoden	17
--	----

III. ERGEBNISSE

1. Leberdurchblutung	20
2. Produktion von Glukose und Aufnahme von Fruktose, Laktat, Pyruvat, Alanin und Glyzerin durch das Splanchnikusgebiet	
a. Fruktose	20
b. Glukose	22
c. Laktat	25
d. Pyruvat	25
e. Alanin	29
f. Glyzerin	32
g. Freie Fettsäuren	32
h. β -Hydroxybutyrat	34
i. Azetazetat	36
3. Bilanzierung der aufgenommenen Fruktose gegen die hepatische Produktion unter Einbeziehung von Aufnahme bzw. Abgabe der glukoneogenetischen Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glyzerin.	36
4. Substratquotienten als Ausdruck des Zytoplasmatischen und mitochondrialen Redoxzustandes	37

5. Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Insulin und Abgabe dieses Hormons durch das Splanchnikusgebiet	41
--	----

IV. DISKUSSION	44
----------------	----

V. ZUSAMMENFASSUNG	55
--------------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	59
----------------------	----

ANHANG: Tabellen der Einzelabnahmen	
-------------------------------------	--



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548315_0012

Der Stoffwechsel des Splanchnikusgebiets unter dem Einfluß von Fruktose.

I. EINLEITUNG

Immer häufiger wurden in den letzten Jahren Stimmen laut, die vor kritikloser Anwendung von Fruktose-Infusionen warnten, einmal wegen der Gefahr einer Hyperurikämie (28), zum anderen wegen der drohenden Ausbildung einer Laktatazidose (3, 8). Daraus ergibt sich für viele Kliniker die berechnigte Frage, ob man diesen Zucker weiter verwenden soll, wenn Glukose die gleichen Dienste tut (28).

Da der Blutzucker unter aequimolaren Fruktosedosen weniger stark ansteigt als unter Glukose und es deshalb seltener zu Stoffwechselentgleisungen kommt (5, 38), ist es nur natürlich, daß die Verfechter der Fruktose vor allem im Lager der Diabetologen zu finden sind.

Über die Wirkung von Fruktose auf den Leberstoffwechsel sind bisher viele Untersuchungen an Tier und Mensch durchgeführt worden. Beim Tier zeigte sich,

daß die Leber von der angebotenen Fruktose ca. 50 % extrahiert und sie mit Hilfe der Kethexokinase sofort zu Fruktose-1-Phosphat phosphoryliert (13). Dieser Vorgang verläuft vier Mal schneller als die Phosphorylierung der Glukose (1, 26).

Von der aufgenommenen Fruktose werden ca. 50 % in die Glukoseneubildung und 25 % in das von der Leber abgegebene Laktat eingeschleust (49).

Die restlichen 25 % stehen entweder für die Glykogen- bzw. Triglyzeridsynthese oder für die Endoxydation zur Verfügung (15, 19, 49).

Die bisher am Menschen mit Hilfe der Katheter- bzw. Isotopentechnik durchgeführten Untersuchungen ergaben sehr unterschiedliche Ergebnisse, was sowohl die hepatische Extraktion der Fruktose als auch die hepatische Glukose- bzw. Laktatproduktion betrifft (4, 9, 30, 40, 43, 47, 54).

Aus diesem Grunde schien es uns sinnvoll, im Rahmen einer größeren Studie über die Glukoneogenese der menschlichen Leber (17) den Einfluß von Fruktose auf die hepatische Glukose- und Laktatproduktion zu untersuchen.

II. METHODIK

1. Untersuchungsgut

Für die Untersuchungen stellten sich 14 freiwillige, normalgewichtige und stoffwechselgesunde Probanden im Alter von 22 - 33 Jahren zur Verfügung, von denen fünf für die Fruktoseuntersuchung herangezogen wurden, während die anderen lediglich Kochsalzinfusionen bekamen. Die Testpersonen wurden vorher einzeln über den Zweck und die möglichen Risiken der durchzuführenden Eingriffe aufgeklärt und gaben erst nach mehreren Tagen Bedenkzeit ihr Einverständnis. Bestand der Eindruck, daß der ganze Sachverhalt nicht vollständig erfasst wurde, oder daß die zur Einhaltung der Vorschriften notwendige Zuverlässigkeit fehlte, wurde der Proband vom Experiment ausgeschlossen.

Bei anamnestischem Vorliegen einer Hepatitis, einer Systemerkrankung, einer Allergie oder einer psychischen Erkrankung, bei Einnahme von Medikamenten, einschließlich Ovulationshemmern, bei einem Übergewicht von mehr als 20 % oder bei Anhalt für eine vorliegende Gesundheitsstörung wurden die Untersuchten von der Studie

ausgeschlossen und bei Bedarf einer ärztlichen Betreuung zugeführt.

Im Rahmen einer internistischen Untersuchung wurden einige Tage vor dem Versuch folgende klinisch-chemische Parameter bestimmt: (Normalbereich in Klammern) die Transaminasen SGPT (4 - 20 E/l), SGOT (4 - 20 E/l) (25, 31, 45, 64), die alkalische Phosphatase (- 200 E/l), das Cholesterin (120 - 240 mg%) (56), die Triglyzeride (100 - 200 mg%) (21) sowie der Nüchternblutzucker (50 - 100 mg%) (7). Ferner wurde eine Elektrophorese (29) und der kleine Gerinnungsstatus (11) angelegt (Tab. 1).

Die Durchführung aller Untersuchungen erfolgte 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit. Diese bestand aus einer standardisierten Formeladitüt, die sich aus 60 % Kohlenhydraten, 20 % Fett und 20 % Eiweiß zusammensetzte. Jeder Proband erhielt 7 Kcal/kg Körpergewicht (Biosorbin, MCT, Pfrimmer). Die Versuchspersonen verpflichteten sich, ab 18⁰⁰ Uhr des Vorabends der Untersuchung keine weitere Nahrung mehr zu sich zu nehmen und nicht mehr zu rauchen. Als Getränk wurde lediglich Wasser in Form eines reinen Sprudels mit Kohlensäure gestattet. Durch diese Einschränkungen sollte bei allen Probanden eine vergleichbare, möglichst konstante Stoffwechsellage als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen erzielt werden.

Tabelle 1 Klinische Daten der stoffwechselgesunden Probanden

Nr.	Name	Alter	Größe	Gewicht	HKT	SGOT	SGPT	AP	Alb.	γ -Glob.	Chol.	TG	BZ
1	H.H.	30	178	79	0.44	15	9	130	4.3	1.13	240	145	98
2	E.G.	25	163	55	0.45	10	4	143	4.9	1.09	155	117	91
3	H.E.	24	180	76	0.44	8	5	120	4.8	1.05	185	98	98
4	S.S.	23	166	64	0.41	9	10	100	4.3	1.43	230	77	86
5	W.H.	23	184	69	0.47	13	8	168	5.2	1.20	195	129	100
6	G.R.	23	185	81	0.43	13	8	89	5.0	1.24	185	142	90
7	H.R.	25	185	73	0.40	11	12	113	4.6	1.20	215	102	111
8	B.T.	26	182	77	0.42	7	4	55	4.6	1.03	160	189	92
9	H.D.	23	186	81	0.43	8	6	70	5.1	1.21	185	90	90
10	G.H.	22	178	72	0.41	6	5	65	5.8	1.06	220	104	91
11	R.P.	33	175	70	0.41	6	5	70	5.1	1.21	185	90	90
12	S.H.	30	182	75	0.44	11	7	126	4.1	1.08	205	139	102
13	H.W.	26	179	82	0.41	11	8	108	4.9	1.04	240	136	84
14	S.R.	27	175	65	0.47	6	6	73	4.8	1.27	180	140	88
X		26.6	177.4	72.1	0.43	9.3	7.0	118.9	4.7	1.16	197.8	115.9	93.6
SEM		3.7	6.9	7.4	0.01	2.6	2.2	35.8	0.4	0.14	28.0	35.2	8.5

Alter (Jahre): Größe (cm); Gewicht (kg); Hämatokrit (HKT,%); Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT, U/l); Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, U/l); alkalische Phosphatase (AP, U/l); Albumin (Alb, g/100 ml); g-Globulin (g-Glob, g/100 ml); Cholesterin (Chol, mg %); Triglyzeride (TG, mg%) und Nüchtern-Blutzucker (BZ, mg%) aller stoffwechselgesunden Probanden, die an den Versuchen teilgenommen haben.

2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße

Die Eingriffe wurden unter sterilen Verhältnissen und absoluter Schmerzfreiheit in einem Operationsraum durchgeführt, der für diese Untersuchungen mit einem Röntgengerät mit Monitor ausgestattet war.

a. Lebervenenkatheterisation

Nach gründlicher Desinfektion des gesamten linken Armes mit Merfen^R und einer Lokalanästhesie mit 1%-igem Xylocain wurde in der Ellenbeuge durch Stichinzision eine kleine Unterarmvene freigelegt. Unter Röntgenkontrolle erfolgte die Einführung eines Goodale - Lubin Katheters (525 c, Größe 7, US Catheter and Instrument Corporation, Glenforce, New York, USA) über die Vena subclavia in die rechte große Lebervene. Der Katheter verblieb für die Dauer von 90 Minuten in dem Gefäß und wurde mit heparinisierten, 0,9 %-iger NaCl - Lösung durchgängig gehalten.

b. Punktion der Arteria femoralis dextra

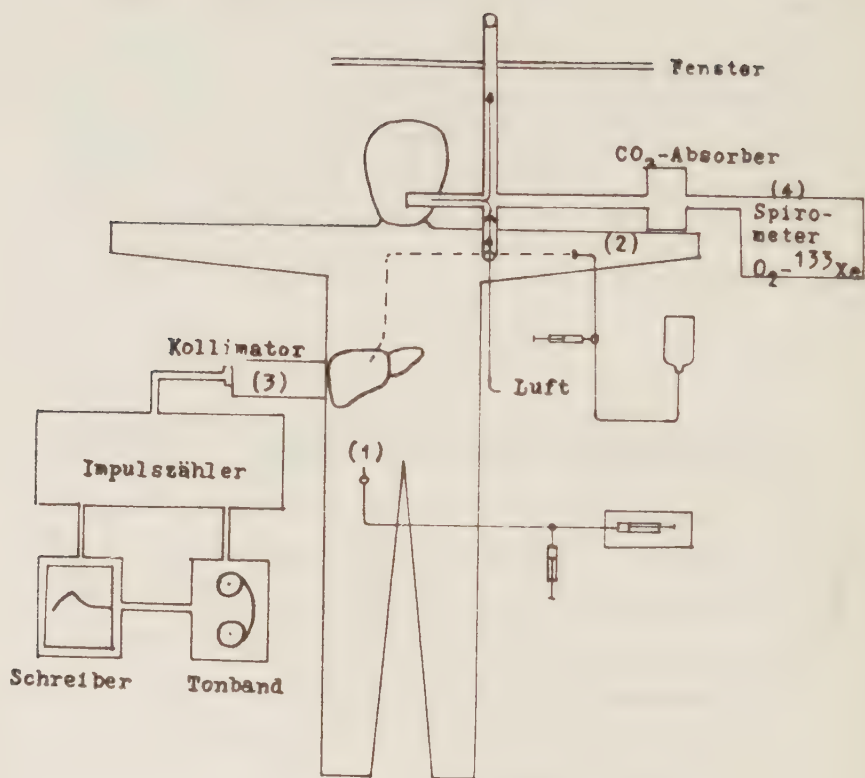
Die Punktion der A. femoralis erfolgte unter sterilen Bedingungen und mit örtlicher Betäubung etwa 3 - 4 cm unterhalb des Leistenbandes mit einer Cournand - Nadel (Größe PE 160, Kifa, Schweden). Die Nadel wurde eben-

falls mit einer heparinhaltigen Kochsalzlösung durchgespült, die mittels einer Spezialpumpe (Perfusor, Braun-Melsungen) entgegen dem arteriellen Druck infundiert wurde. Die sterile Blutentnahme aus beiden Gefäßen war durch Dreiwegehähne in den Infusionssystemen gewährleistet. Insgesamt erhielt der Proband nicht mehr als 1200 E Heparin und 200 ml Kochsalzlösung.

3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Der Umfang der Blutentnahmen war so berechnet, daß insgesamt nicht mehr als 250 ml Blut entnommen wurden. Stets wurde darauf geachtet, daß das Blut durch die in den Verbundschläuchen vorhandene Kochsalz - Heparinlösung nicht verdünnt wurde. Nach 15 Minuten zur Adaption erfolgten in 10 - minütigen Abständen simultan aus beiden Gefäßen Blutentnahmen.

Nach der 30 - minütigen Basalperiode erhielten fünf Probanden als Initialdosis 10 g Fruktose in 5 Minuten intravenös und anschließen eine Infusion von 0,5g



VERSUCHSANORDNUNG

Abb. 1

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung sowie der zur Messung der Leberdurchblutung erforderlichen Geräte: (1) Die Cournandnadel in der A. femoralis mit dem Infusions- und Abnahmesystem, (2) den Katheter in der rechten Lebervene, (3) den Kollimator über der Leber des Probanden, sowie den Impulzzähler, der mit einem Simultanschreiber und einem Magnetband verbunden ist, (4) das Spirometer, das das $O_2-^{133}Xe$ Gemisch enthält mit Ableitung der Expirationsluft.

Fruktose je kg Körpergewicht über eine Stunde. Die Kontrollgruppe erhielt während des Untersuchungszeitraumes statt Fruktose physiologische Kochsalzlösung verabreicht.

Die Leberdurchblutung wurde während der 0 - Periode und innerhalb der ersten 10 Minuten sowie nach 30 Minuten Fruktosezufuhr registriert.

4. Messung der Leberdurchblutung

Die Leberdurchblutung wird mit Hilfe der $^{133}\text{Xenon}$ - Inhalationstechnik gemessen, einer Methode, die von Conn (14) zur Bestimmung der Durchblutung von Gehirn, Muskel und Leber am Hund entwickelt wurde. Von Veall und Mallet (55) wurde sie zur Messung der Hirndurchblutung in die Klinik eingeführt und von Dietze et al. (18) und Schmitz-Feuerhake et al. (46) zur Messung der Leberdurchblutung am Menschen modifiziert.

Ihre Vorteile gegenüber den herkömmlichen Techniken liegen in der geringen Belästigung des Untersuchten, ihrer Ungefährlichkeit und der Unabhängigkeit vom Stoffwechsel.

Der Proband atmet zunächst 6 Minuten lang ein Sauerstoff- $^{133}\text{Xenon}$ - Gemisch (0,5 mCi/1 O_2) aus einem Spirometer. Dann wird er aus dem geschlossenen System ausgeschaltet

.

und erhält wieder Zimmerluft, wobei die $^{133}\text{Xenon}$ - haltige Expirationsluft ins Freie geleitet wird, um einer Zunahme der Raumaktivität vorzubeugen (Abb. 1). Während der folgenden 15 Minuten wird mit Hilfe eines NaJ - Kristalls, der über der Leber lokalisiert ist, der Radioaktivitätsabfall registriert. Die Aufzeichnung erfolgt durch einen Zweikanalschreiber, der an ein Ratemeter, mit einer Zeitkonstante von 2 Sekunden, angeschlossen ist. Die Daten werden gleichzeitig auf ein Bandgerät gespeichert, sodaß eine Reproduktion der Aufzeichnung jederzeit auch mit verschiedenen Bandgeschwindigkeiten möglich ist.

Die Auswertung erfolgt auf der Basis der von Kety (32), Morales und Smith (41) für die Messung des Blutdurchflusses mit Hilfe von radioaktiv markierten Gasen erarbeiteten Grundlagen. Aus der Auswaschkurve ergeben sich bei halblogarithmischer Auftragung 4 Einzelauswaschvorgänge, aus denen sich nach einem klassischen peeling - off - Verfahren (24, 66) der monoexponentiell verlaufende, spezifisch hepatische Auswaschvorgang isolieren läßt. Die aus seiner Halbwertszeit errechnete Auswaschkonstante k ergibt mit dem Verteilungskoeffizienten für $^{133}\text{Xenon}$ im Lebergewebe ($\lambda = 0,74$) die Leberdurchblutung nach der Formel: $F = k \cdot \lambda$. (in ml pro 100 g Lebergewebe pro Minute)

5. Substratanalysen

a. Aufbereitung der Blutproben

Alle Blutproben standen bis zum Versuchsende in Eiswasser. Sofort nach der Entnahme wurden 2 ml Blut mit 6 ml 6 %-iger Perchlorsäure enteiweißt und 3 ml zur hämolysefreien Gewinnung von Serum zentrifugiert. Die Rücktitration des enteiweißten Überstandes auf einen pH von 7,0 erfolgte mit Natriumhydrogenkarbonat. Zur Hämatokritbestimmung wurden 0,1 ml Vollblut in heparinisierte Mikrokapillaren aufgezogen. Wegen der hohen Flüchtigkeit von Pyruvat und Azetazetat erfolgten diese Analysen noch am gleichen Tag, während die restlichen Proben zunächst bei -20°C eingefroren wurden. Für die Messung der Blutgase wurde Blut in luftdichten, heparinisierten Glasspritzen abgenommen.

b. Bestimmungen im Vollblut

Hämatokrit

Zur Bestimmung des Hämatokrits wurde das Blut in ungraduierten, heparinisierten Kapillaren in einer Spezialzentrifuge (Fa. Hettich, BRD) bei 15000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die Auswertung erfolgte in dem dazugehörigen Ablesegerät (52).

c. Bestimmungen im Serum

Freie Fettsäuren

Methode: photometrischer Farbtest (20, 33)

Prinzip: $\text{NA} - \text{FFA} + \text{CuNO}_3 \longrightarrow \text{Cu-FFA} + \text{NaNO}_3$

$\text{Cu-FFA} + \text{Na-Diaethyldithiokarbamat} \longrightarrow$

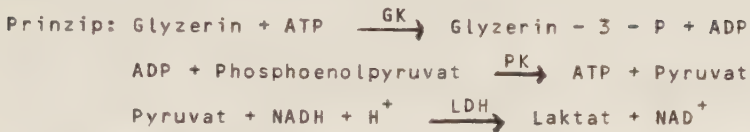
$\text{Cu-Diaethyldithiokarbamatkomplex} + \text{Na-FFA}$

Zunächst werden die Freien Fettsäuren mit Diisopropyläther aus dem Serum extrahiert und, nachdem der Äther verdampft ist, in Chloroform, Heptan und Methanollösung wieder aufgenommen. Nach Zugabe von Kupfernitrat bilden sich im Überstand Kupferseifen. Zu diesen wird Natriumdiaethyldithiokarbamat gegeben, das mit Kupfer einen gelben Komplex bildet, dessen Farbintensität proportional dem Gehalt der Probe an Freien Fettsäuren ist. Dieser wird anhand einer mit Standardseren erstellten Eichkurve bestimmt. Da Erythrozyten keine Freien Fettsäuren enthalten, erfolgt die Bestimmung aus dem Serum (6). Unter Berücksichtigung des Hämatokrits kann die Konzentration im Vollblut nach folgender Formel errechnet werden:

$$(\text{FFA}) \text{ Vollblut} = \frac{(\text{FFA}) \text{ Serum} \cdot (100 - \text{Hkt})}{100} \quad (\mu\text{Aqu}/100)$$

Glyzerin

Methode: enzymatisch photometrisch (21)



Dabei bedeutet GK = Glyzerokinase, PK = Pyruvatkinase und LDH = Laktatdehydrogenase.

Da das Gleichgewicht im dritten Schritt ganz auf der Seite des Laktats liegt, und die drei Reaktionen stöchiometrisch ablaufen (21), entspricht die Menge NADH, die im dritten Schritt oxydiert wird, der am Anfang vorhandenen Glyzerinmenge. Deshalb kann die Abnahme der Extinktion von NADH_2 bei 334 Nanometer als Meßgröße zur Bestimmung der Glyzerinkonzentration dienen.

Insulin

Methode: radioimmunologische Bestimmung (36)

Prinzip: variable Mengen von in der Probe enthaltenem

Hormon konkurrieren mit einer konstanten Menge radioaktiv markierten Hormons um die Bindungsstellen an einer limitierten Antikörpermenge (36).

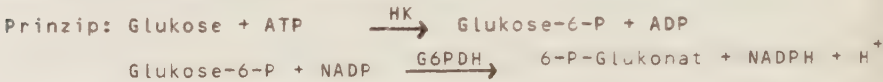
Bestimmt wird das antikörpergebundene, markierte Hormon nach Abtrennung von freiem Insulin durch Adsorption an Dextran - beschichtete Aktivkohle (36). Nach Erstellung

einer Eichkurve unter Verwendung unmarkierten Standardinsulins lassen sich auf rechnerischem Wege unbekannte Insulinkonzentrationen ermitteln.

d. Bestimmungen im enteiweißten Überstand

Glukose

Methode: enzymatisch photometrisch (7)



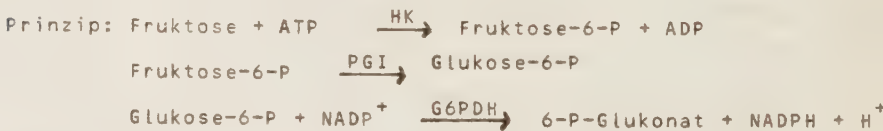
Dabei bedeutet HK = Hexokinase und G6PDH = Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

Das Gleichgewicht dieser hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt auf der Seite des 6 - Phosphoglukonats.

Es wird die Extinktionsänderung von NADPH bei 334 Nanometer gemessen, wobei die Zunahme von NADPH der Glukosemenge proportional ist, da beide Reaktionen stöchiometrisch ablaufen (7).

Fruktose

Methode: enzymatisch photometrisch (10)

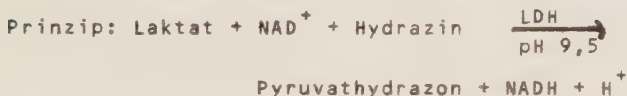


PGI bedeutet Phosphoglukoisomerase.

Es wird zunächst die oben beschriebene Glukoseanalyse vorgenommen und nach Ende des Reaktionsablaufs Hexose - Isomerase zugesetzt, die das durch Hexokinase gebildete Fruktose - 6 - Phosphat in Glukose - 6 - Phosphat umsetzt. Die erneute Extinktionszunahme von NADPH ist somit ein Maß für die ursprüngliche Fruktosekonzentration (10).

Laktat

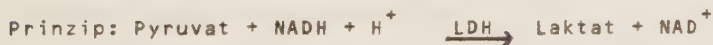
Methode: enzymatisch Photometrisch (29)



Dadurch, daß entstehendes Pyruvat durch Hydrazin abgefangen wird, und entstehende Protonen im alkalischen Bereich neutralisiert werden, verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht ganz auf die Seite von Pyruvat. Die Zunahme der Extinktion von entstehendem NADH, gemessen bei 334 Nanometer, ist somit ein direktes Maß für das oxydierte Laktat, denn die Bildung von NADH erfolgt stöchiometrisch (29).

Pyruvat

Methode: enzymatisch photometrisch (16)

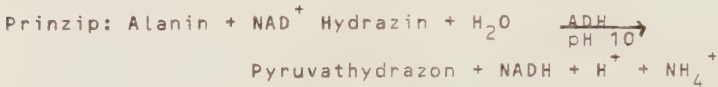


Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt so weit auf der Seite des Laktats, daß ein quantitativer Umsatz des

Pyruvats gewährleistet ist. Die Extinktionszunahme des NADH bei 334 Nanometer ist somit ein direktes Maß für das in der Probe enthaltene Pyruvat (16).

Alanin

Methode: enzymatisch photometrisch (60)

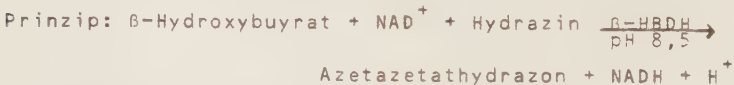


ADH bedeutet Alanindehydrogenase.

Die Reaktionsprodukte, Protonen und Pyruvat, werden durch das alkalische Milieu bzw. das Hydrazin abgefangen. Dadurch kann erreicht werden, daß die Desaminierung vollständig abläuft, sodaß die NADH-Zunahme, die als Extinktionsanstieg bei 334 Nanometer gemessen werden kann, der Alaninmenge proportional ist (60).

β-Hydroxybutyrat

Methode: enzymatisch photometrisch (61)



β-HBDH bedeutet β-Hydroxybutyratdehydrogenase.

Die entstehenden Reaktionsprodukte Azetazetat und Protonen müssen wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage durch Hydrazin bzw. das alkalische Milieu abgefangen werden,

um eine vollständige Oxydation von β -Hydroxybutyrat zu ermöglichen. Die Zunahme der Extinktion von NADH bei 334 Nanometer ist dadurch proportional zur β -Hydroxybutyrat-konzentration in der Probe (61).

Azetazetat

Methode: enzymatisch photometrisch (39)

Prinzip: Azetazetat + NADH + H^+ $\xrightarrow{\beta\text{-HBDH}}$ β -Hydroxybutyrat + NAD^+

Hier liegt das Reaktionsgleichgewicht vollständig auf der Seite von β -Hydroxybutyrat, sodaß eine Verminderung der Extinktion von NADH dem Azetazetatgehalt der Blutprobe entspricht (39).

6. Mathematische und statistische Methoden

Prinzipiell fanden bei allen Substrat- und Hormonanalysen pro Punkt der Kinetiken Doppelbestimmungen statt. Aus den ermittelten Werten wurden folgende Berechnungen vorgenommen:

Arterio - Lebervenöse Differenz (AVD)

Arterielle (A) minus Lebervenöse (V) Konzentration.

Dimension: $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$ bzw. $\mu\text{Äqu}/100\text{ ml}$

Prozentuale Extraktion (%E)

Sie bezeichnet den Quotienten aus der arterio - lebervenösen Differenz x 100 und der arteriellen Konzentration eines Substrates:

$$\frac{AVD \times 100}{A}$$

Die prozentuale Extraktion gibt an, wieviel Prozent des arteriellen Angebotes von der Leber aufgenommen werden.

Utilisation (Ut) bzw. Produktion (Prod)

Die Utilisation bzw. Produktion wird aus dem Produkt der arterio - lebervenösen Differenz und der Leberdurchblutung dividiert durch 100 berechnet:

$$\frac{AVD \times DB}{100}$$

Dimension: $\mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ oder $\mu\text{Äqu}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$

Zur Berechnung von Utilisation bzw. Produktion fanden nur diejenigen arterio - lebervenösen Substratdifferenzen Verwendung, die während einer Durchblutungsmessung ermittelt worden waren.

Aus den gemessenen und berechneten Werten wurden das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichung vom Mittelwert (SEM) errechnet.

Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven wurden durch eine Signifikanzberechnung der Mittelwerte

gesichert, wobei der Student - t - Test für verbundene oder unverbundene Stichproben Anwendung fand. Ab einem $p < 0,05$ wurden statistisch gesicherte Differenzen angenommen. Wenn keine anderen Angaben gemacht werden, sind alle Unterschiede, die in dieser Arbeit angegeben sind, signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (35).

Die Prüfung, ob zwei Parameter in einer linearen Proportionalität zueinander stehen, haben wir nach der Formel

$$r = \frac{\sum xy - N \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N\bar{x}^2) \cdot (\sum y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

vorgenommen. Ab einem $r \geq 0,7$ wurde bei einem $p < 0,05$ ein Zusammenhang zwischen beiden Größen angenommen (35).

III. ERGEBNISSE

1. Leberdurchblutung (s. Tab. 2, Abb. 2)

Auf die Gabe von Fruktose - Initialdosis 10 g Fruktose in 5 Minuten, Infusion von 0,5 g/kg Körpergewicht in der Stunde - stieg die in der Kontrollperiode mit $85,2 \pm 4,0$ normale Leberdurchblutung zunächst signifikant auf $99,8 \pm 4,6$ ml/100 g x Min. an, um gegen Ende der Infusionsperiode zwischen der 30. und 50. Minute wieder zum Ausgangswert zurückzukehren (s. Tab. 2). Das Kontrollkollektiv, dem lediglich physiologische Kochsalzlösung infundiert wurde, zeigte während der 90 Minuten keinerlei Änderungen der Durchblutungsgröße.

2. Produktion von Glukose und Aufnahme von Fruktose, Laktat, Pyruvat, Alanin und Glyzerin durch das Splanchnikusgebiet.

a. Fruktose

Nach der Stoßinjektion von 10 g Fruktose in 5 Minuten kam es zu einer kurzen arteriellen Maximalkonzentration von ca. 300 μ Mol/100 ml, worauf sich anschließend ein bis zum Absetzen der Infusion von 0,5 g/kg x Stunde

Tabelle 2

Leberdurchblutung, arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Glukose und Fruktose vor (0 - 30 Min.) und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A ^a	V ^a	AVD ^a	PROD/UTIL ^b	DB ^c
Glukose	10/20 Min. (n=5)	447.7 ± 22.7	504.5 ± 16.5	-56.8 ± 9.7	-47.8 ± 8.0 82.5 ± 4.0
	35 Min (n=5)	469.0 ± 30.7	572.3 ± 39.3 ⁺	-103.8 ± 17.1 ⁺	-103.9 ± 19.2 ⁺
	40 Min (n=5)	533.6 ± 31.2 [§]	594.8 ± 34.3 [§]	-61.2 ± 10.4	-60.4 ± 9.3 ⁺ 99.8 ± 4.6 ⁺
	50/60 Min (n=5)	563.0 ± 32.4 [§]	607.5 ± 30.4 [§]	-44.5 ± 8.1	-37.9 ± 7.7 ⁺
	80/90 Min	542.0 ± 36.1 [§]	558.3 ± 30.0	-16.0 ± 7.6 ⁺	-13.5 ± 6.2 ⁺ 83.6 ± 2.6 ⁺
	10/20 Min (n=5)	0	0	0	PROZ.EXTR. ^d 0
Fruktose	35 Min (n=5)	307.6 ± 30.9	118.6 ± 9.5	189.0 ± 29.5	188.7 ± 32.3 60.3 ± 4.3
	40 Min (n=5)	189.6 ± 12.9 ⁺	82.8 ± 6.4 ⁺	106.8 ± 8.7 ⁺	107.4 ± 12.3 ⁺ 56.3 ± 2.0
	50/60 Min (n=5)	191.0 ± 11.1	86.2 ± 6.9	104.8 ± 5.8	87.4 ± 4.8 55.0 ± 1.7
	80/90 Min (n=5)	191.8 ± 14.0	111.4 ± 6.7 ⁺	80.4 ± 9.8 ⁺	67.9 ± 9.3 ⁺ 41.6 ± 2.7 ⁺

+ : Signifikanz gegen die vorangehende Periode, §: gegen die Ausgangsperiode^a
Die Werte sind angegeben in µMol/100 ml^a, µMol/100 g x Min^b, ml/100 g x Min^c und in Prozent^d

konstanter Spiegel um ca. 195 $\mu\text{Mol}/100\text{ ml}$ einstellte (s. Tab. 2). Auch in der Lebervene trat ein entsprechender Verlauf des Fruktosegehaltes auf, jedoch finden wir eine nicht so ausgeprägte initiale Spitzenkonzentration und - im Gegensatz zum gleichbleibenden Verlauf bei der Arterie - einen zwar geringen, jedoch signifikanten Anstieg gegen Ende der Infusionsperiode. Die arterio-lebervenenöse Differenz war somit anfangs am höchsten, verringerte sich nach 10 Minuten fast um die Hälfte und fiel dann nach 50 bis 60 Minuten erneut geringgradig, aber eindeutig ab.

Während der ersten 45 Minuten der Infusionsperiode war die prozentuale Extraktion von Fruktose konstant, fiel aber dann am Ende der Infusionsperiode deutlich ab. Aus dem Verhalten der arterio - lebervenenösen Differenz sowie der Leberdurchblutung errechnet sich eine bis fast auf ein Drittel des initialen Wertes kontinuierlich zurückgehende Fruktoseutilisation durch das Splanchnikusgebiet. (s. Tab. 2, 11; Abb. 6)

b. Glukose

Die arterielle Glukosekonzentration stieg nach den ersten 5 Minuten der Fruktosegabe leicht an und erreichte dann nach 10 Minuten ein Plateau, das etwa 15 mg% höher lag

als der Ausgangswert. Da der Glukosegehalt in der Leber-
vene zunächst stärker anstieg, war anfangs eine deutliche
Zunahme der lebervenös - arteriellen Differenz zu ver-
zeichnen. Im weiteren Verlauf der Untersuchung ergab sich
jedoch, daß die Differenz zwischen Arterie und Lebervene
in den analogen Abnahmen, einerseits bedingt durch den
teilweisen leichten Anstieg der arteriellen Konzentration,
andererseits verursacht durch den kontinuierlichen Rück-
gang des lebervenösen Glukosespiegels, sich eine Stunde
nach Beginn der Fruktoseinfusion auf etwa ein Drittel
des Ausgangswertes verringerte.

Durch diese anfängliche Steigerung und durch die Erhöhung
der Leberdurchblutung war zunächst eine Verdoppelung der
Glukoseproduktion durch das Splanchnikusgebiet in den
ersten 5 Minuten nach Beginn der Fruktoseapplikation zu
verzeichnen. Dadurch aber, daß die arterio - lebervenöse
Differenz stetig abnahm, und dadurch, daß die anfangs
erhöhte Leberdurchblutung wieder auf den Ausgangswert
zurückfiel, ging diese Zuckerabgabe über die Zeit der
Infusion bis auf ein Viertel des Kontrollwertes im post-
absorptiven Zustand zurück.

Das Vergleichskollektiv zeigte in der einstündigen Beob-
achtungsperiode keine wesentlichen Veränderungen in den
arteriellen und lebervenösen Glukosekonzentrationen und
somit auch nicht in der hepatischen Glukoseabgabe.

(s. Tab. 2, 10, 20; Abb. 2)

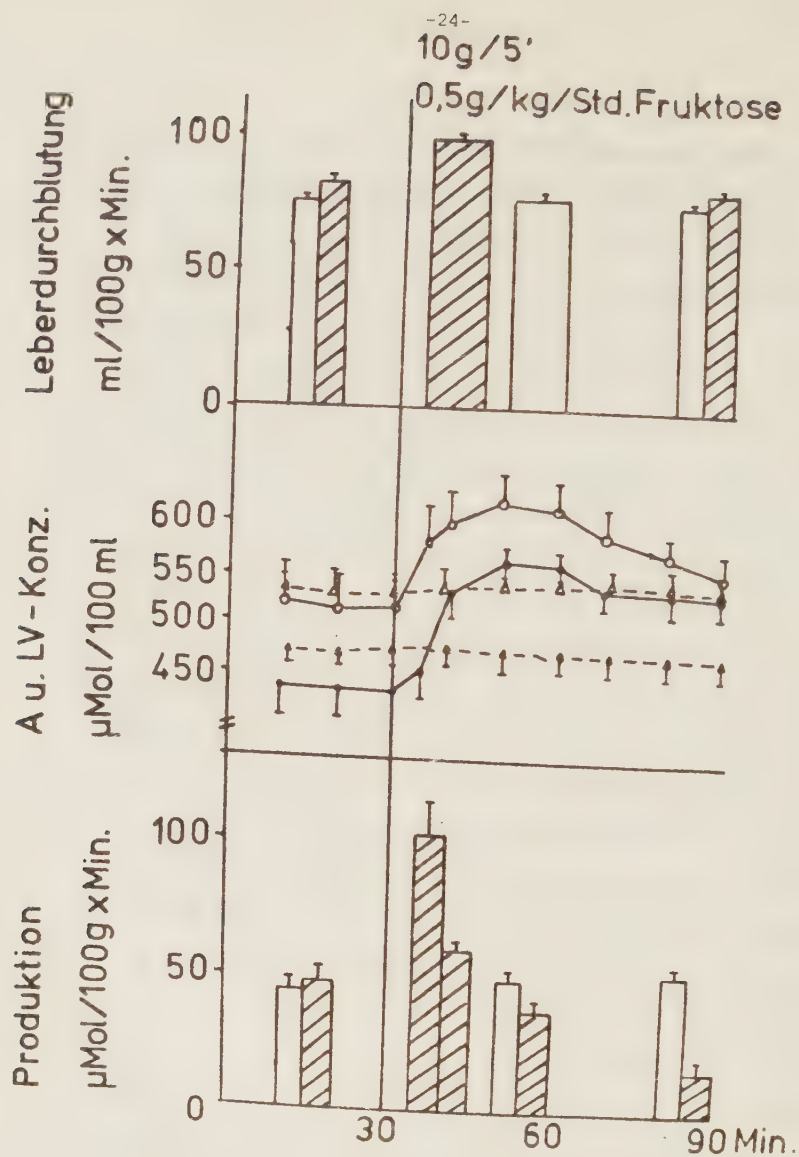


Abb. 2 Leberdurchblutung, arterielle und lebervenöse Konzentrationen und Produktionen des Substrats Glukose vor und während Fruktoseinfusion im Vergleich zum Kontrollkollektiv.
Symbole siehe Abb. 3

c. Laktat

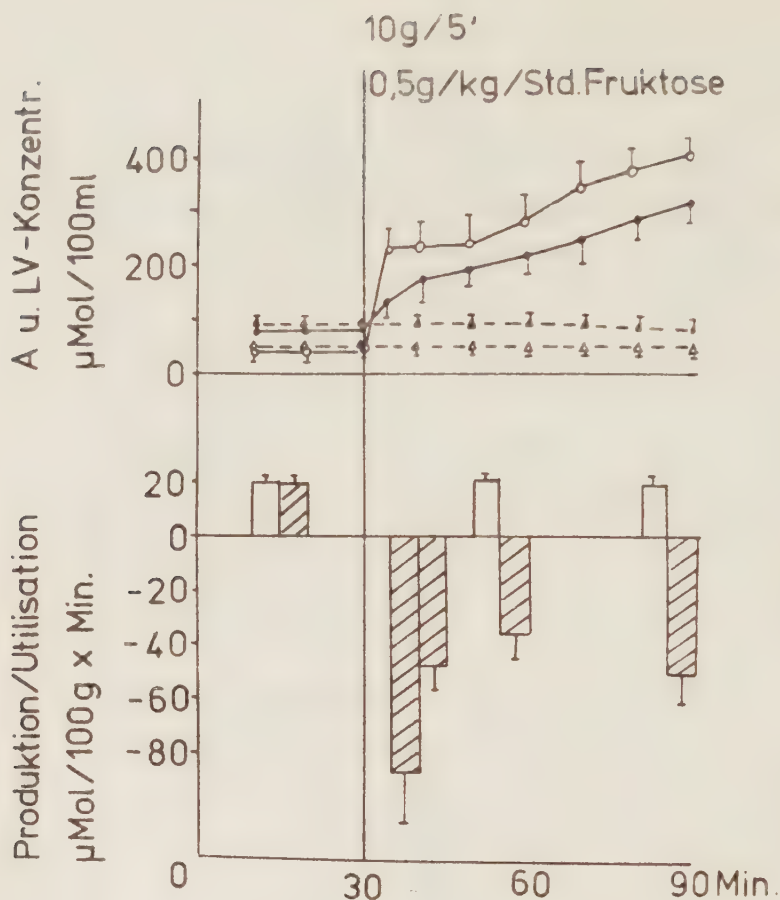
Die arterielle Konzentration von Laktat stieg nach der Stoßinjektion von Fruktose sofort auf das Doppelte des Ausgangswertes an, nahm während der Infusionsperiode stetig zu und erreichte schließlich den vierfachen Wert der Nullperiode. Ebenso kam es mit Beginn der Fruktosegabe zu einem sofortigen Anstieg des lebervenösen Laktatspiegels auf das Vierfache des Ausgangswertes, wodurch die venösen Werte erheblich über dem arteriellen Spiegel lagen. Dies führte zu einer Abgabe von Laktat durch das Splanchnikusgebiet. Diese Produktion ging zunächst bis auf den halben Wert zurück, stieg jedoch eine Stunde nach Infusionsbeginn wieder erneut an.

Beim Kontrollkollektiv fielen die arteriellen und lebervenösen Laktatkonzentrationen während des 90 - minütigen Versuchsablaufes geringfügig aber signifikant ab. Dieser Umstand führte aber zu keinen wesentlichen Veränderungen der arteriolebervenösen Differenz, der prozentualen Extraktion und der hepatischen Utilisation.

(s. Tab. 3, 12, 20; Abb. 3)

d. Pyruvat

Wie bei Laktat stieg auch bei Pyruvat der arterielle Spiegel sofort nach Beginn der Fruktoseinfusion auf das Doppelte an und blieb dann, anders als bei Laktat, auf



Tab. 3 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen und Produktionen bzw. Utilisationen des Substrats Laktat vor und während Fruktoseinfusion im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Kontrollkollektiv: , Arterie , Lebervene

Fruktose: , Arterie , Lebervene

Tabelle 3 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio - lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate
Laktat und Pyruvat vor (0 - 30 Min.) und während Infusion von Fruktose
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL	PROZ. EXTR.
Laktat	10/20 Min (n=5)	76.5 ± 12.9	52.9 ± 15.4	23.6 ± 3.2	19.6 ± 2.1
					34.9 ± 6.3
	35 Min (n=5)	124.1 ± 21.7 ⁺	211.0 ± 46.3 ⁺	-86.9 ± 22.5 ⁺	-88.0 ± 28.1 ⁺
					-
	40 Min (n=5)	166.1 ± 29.7 ⁺	212.3 ± 46.3 [§]	-46.2 ± 17.9	-47.5 ± 19.8 ⁺
					-
Pyruvat	50/60 Min (n=5)	195.9 ± 30.8 ⁺	237.5 ± 40.8 [§]	-41.7 ± 12.6 [§]	-35.8 ± 11.7
					-
	80/90 Min (n=5)	292.4 ± 21.2 ⁺	352.8 ± 38.6 ⁺	-60.3 ± 21.6 ⁺	-52.4 ± 20.9 ⁺
					-
	10/20 Min (n=5)	6.8 ± 0.6	5.0 ± 1.8	1.8 ± 1.3	1.5 ± 1.2
					31.4 ± 16.7
Pyruvat	35 Min (n=5)	12.0 ± 2.4 ⁺	26.6 ± 6.2 ⁺	-14.6 ± 4.3 ⁺	-14.6 ± 4.3 ⁺
					-
	40 Min (n=5)	14.8 ± 3.1 [§]	27.1 ± 7.3 [§]	-12.3 ± 4.5 [§]	-12.2 ± 4.6 [§]
					-
	50/60 Min (n=5)	13.3 ± 3.3 [§]	27.6 ± 7.4 [§]	-14.3 ± 5.0 [§]	-12.2 ± 4.5 [§]
					-
Pyruvat	80/90 Min (n=4)	13.6 ± 3.1 [§]	33.6 ± 4.8 [§]	-20.0 ± 3.4 [§]	-17.1 ± 3.5 [§]
					-

Symbole siehe Tab. 2

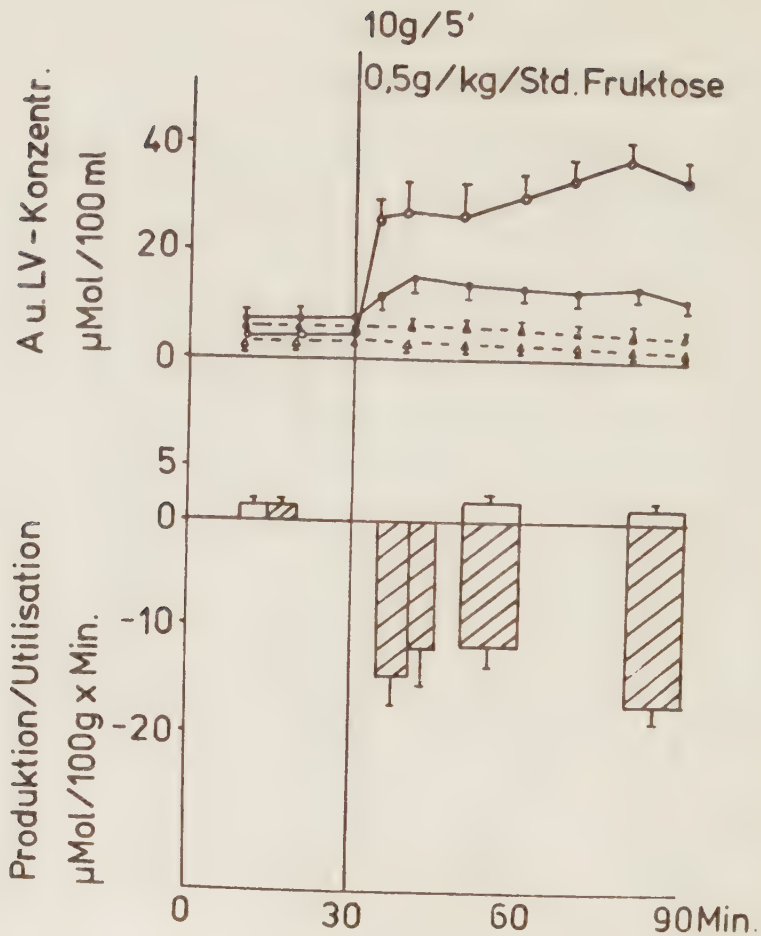


Abb. 4 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen und Produktionen bzw. Utilisationen des Substrats Pyruvat vor und während Fructoseinfusion im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Symbole siehe Abb. 3

dieser Höhe stehen. Ebenso kam es sofort zu einer Zunahme des Pyruvatgehaltes in der Lebervene, der auch hier in der Fruktose - Periode über den arteriellen Werten lag und zu einer Abgabe von Pyruvat durch das Splanchnikusgebiet führte. Über die Zeit der Fruktoseabgabe blieb diese Produktion nahezu unverändert bestehen, allerdings mit einer Tendenz zur Zunahme gegen Ende der Infusionsperiode. Die Pyruvatkonzentrationen in Arterie und Lebervene des Kontrollkollektives zeigten keine wesentlichen Veränderungen, und somit zeigten auch prozentuale Extraktion und Utilisation dieses Substrats durch das Splanchnikusgebiet keine Abweichungen. (s. Tab. 3, 13, 20; Abb. 4)

e. Alanin

Nach der Stoßinjektion von Fruktose zeigte sich im arteriellen Alaninspiegel keine sofortige Wirkung, aber im Laufe der 60 minütigen Infusionsperiode stieg die arterielle Konzentration progressiv an. Da der Alaningehalt in der Lebervene noch stärker anstieg, kam es zu einem Rückgang der arterio - lebervenenösen Differenz, die schon 10 Minuten nach Fruktosegabe Null erreichte und gegen Ende der Infusionsperiode in einen negativen Wert überging. Entsprechend war auch das Verhalten der prozentualen Extraktion und hepatischen Utilisation.

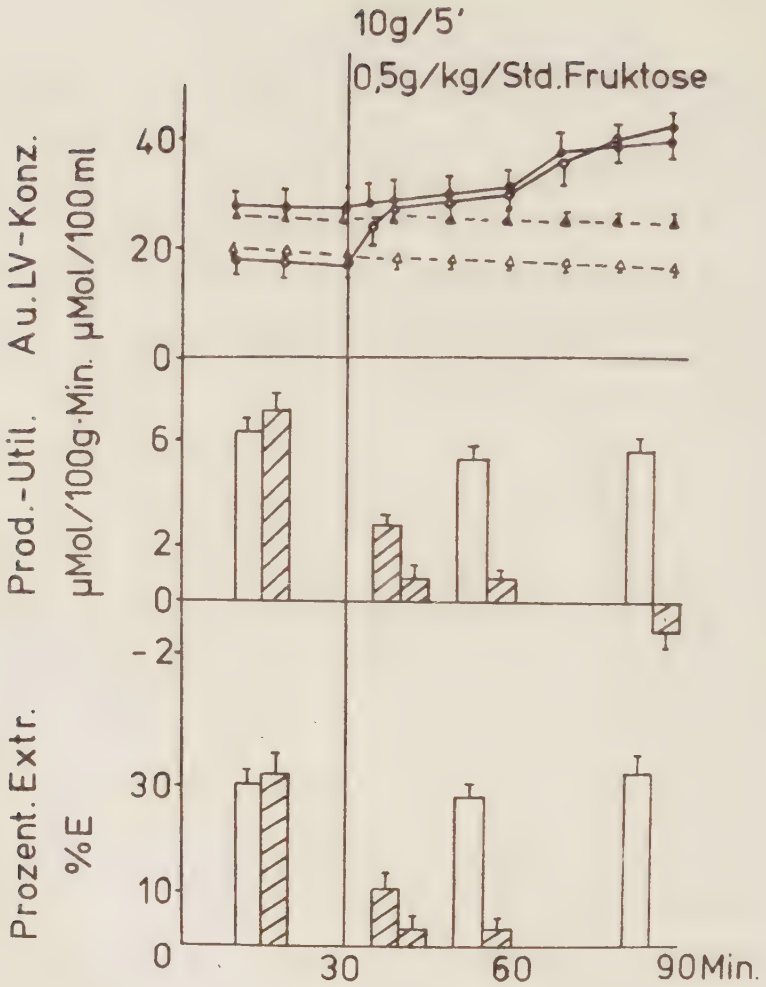


Abb. 5 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen des Substrats Alanin vor und während Fruktoseinfusion im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Symbole siehe Abb. 3

Tabelle 4 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio - lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Alanin und Glycerin vor (0 - 30 Min) und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL	PROZ.EXTR.
Alanin	10/20 Min (n=5)	26.1 ± 4.3	18.5 ± 3.6	8.1 ± 0.9	6.9 ± 1.0 32.4 ± 3.9
	35 Min (n=5)	27.1 ± 4.1	24.4 ± 4.3	2.7 ± 0.8 ⁺	2.7 ± 0.7 ⁺ 10.8 ± 3.4 ⁺
	40 Min (n=5)	28.5 ± 4.1	27.8 ± 4.2 [§]	0.7 ± 0.7 [§]	0.8 ± 0.7 [§] 3.1 ± 3.3 [§]
	50/60 Min (n=5)	31.0 ± 5.2 [§]	30.1 ± 5.1 [§]	0.9 ± 0.5 [§]	0.8 ± 0.4 [§] 2.9 ± 2.0 [§]
	80/90 Min (n=4)	40.2 ± 3.8 ⁺	41.4 ± 3.0 ⁺	-1.2 ± 0.9 [§]	-1.0 ± 0.8 [§] - [§]
	10/20 Min (n=5)	16.1 ± 2.7	5.5 ± 1.1	10.6 ± 1.1	8.9 ± 1.3 66.9 ± 2.2
Glycerin	35 Min (n=5)	14.4 ± 2.2	4.9 ± 0.7	9.5 ± 1.5	9.5 ± 1.6 65.6 ± 1.8
	40 Min (n=5)	14.3 ± 2.0	5.5 ± 0.8	8.9 ± 1.2	8.8 ± 1.1 62.4 ± 1.6
	50/60 Min (n=5)	14.1 ± 1.8	5.3 ± 0.9	8.8 ± 1.1	7.2 ± 0.8 62.6 ± 2.0
	80/90 Min (n=4)	13.3 ± 2.8	4.8 ± 1.0	8.5 ± 2.0 [§]	6.9 ± 1.4 [§] 63.4 ± 3.3

+ : Signifikanz gegen die vorangehende Periode

§ : Signifikanz gegen die Ausgangsperiode

Das Kontrollkollektiv zeigte auch hier in der 90 - minütigen Beobachtungsperiode weder im arteriellen noch im Leber-venösen Alaninspiegel irgendwelche Veränderungen.

(s. Tab. 4, 14, 20; Abb. 5)

f. Glyzerin

Die arterielle und lebervenöse Konzentration von Glyzerin, und somit auch die arterio - lebervenöse Differenz, die prozentuale Extraktion und die hepatische Utilisation wurden durch die Fruktoseinfusion nicht beeinflußt. Ebenso zeigte auch hier die Kontrollgruppe keine die normale biologische Streuung überschreitenden Veränderungen in den gemessenen Größen. (s. Tab. 4, 14, 20)

g. Freie Fettsäuren

Bei den freien Fettsäuren kam es unter der Infusion von Fruktose zu einem kontinuierlichen Abfall der arteriellen Konzentrationen. Der Spiegel in der Lebervene sank zwar ebenfalls ab, aber nicht in dem Ausmaß wie in der Arterie, so- daß dieses Verhalten zu einer Verringerung der arterio- lebervenösen Differenz führte. Analog dazu nahm die Utili- sation durch das Splanchnikusgebiet kontinuierlich ab, und die prozentuale Extraktion zeigte gegen Ende der Infusionsperiode einen signifikant niedrigen Wert. Im

Tabelle 5 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio - lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate
Freie Fettsäuren (FFS) und β -Hydroxybutyrat (β -Hob) vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL	PROZ.EXTR.
10/20 Min (n=5)	101.1 $\pm$ 11.6	67.5 $\pm$ 7.0	33.6 $\pm$ 4.7	27.9 $\pm$ 2.8	32.8 $\pm$ 1.5
35 Min (n=5)	98.0 $\pm$ 15.8	65.0 $\pm$ 8.9	33.0 $\pm$ 7.2	31.9 $\pm$ 6.1	32.3 $\pm$ 2.7
FFS 40 Min (n=5)	90.2 $\pm$ 14.7	66.8 $\pm$ 10.9	23.4 $\pm$ 5.2 ⁺	22.8 $\pm$ 4.5	25.7 $\pm$ 2.9
50/60 Min (n=5)	81.0 $\pm$ 13.9 [§]	54.4 $\pm$ 9.0 [§]	26.6 $\pm$ 6.1	21.7 $\pm$ 4.5	32.1 $\pm$ 3.4
80/90 Min (n=5)	65.3 $\pm$ 20.6 [§]	50.1 $\pm$ 14.9 [§]	15.1 $\pm$ 6.5 ⁺	12.1 $\pm$ 5.1 ⁺	20.0 $\pm$ 5.4 ⁺
10/20 Min (n=5)	49.3 $\pm$ 16.6	72.3 $\pm$ 15.3	-23.0 $\pm$ 6.4	-19.4 $\pm$ 5.9	-
35 Min (n=5)	54.8 $\pm$ 18.9	70.7 $\pm$ 19.7	-15.9 $\pm$ 6.2 ⁺	-16.2 $\pm$ 7.2	-
β -Hob 40 Min (n=5)	46.5 $\pm$ 17.0	55.6 $\pm$ 14.8	-9.1 $\pm$ 5.6 [§]	-9.6 $\pm$ 6.0 [§]	-
50/60 Min (n=5)	35.8 $\pm$ 17.7	42.9 $\pm$ 14.4	-7.1 $\pm$ 10.6 [§]	-6.1 $\pm$ 8.5 [§]	-
80/90 Min (n=5)	35.2 $\pm$ 26.3	28.1 $\pm$ 16.7	7.2 $\pm$ 9.6 ⁺	5.3 $\pm$ 7.4 ⁺	-

+; Signifikanz gegen die vorangehende Periode

§: Signifikanz gegen die Ausgangsperiode

Gegensatz dazu kam es beim Kontrollkollektiv zu einem leichten Anstieg der arteriellen und Lebervenösen Fettsäurespiegel, jedoch waren in der hepatischen Utilisation und in der prozentualen Extraktion keine wesentlichen Veränderungen zu verzeichnen. (s. Tab. 5, 16, 21).

h. β -Hydroxybutyrat

Fünf Minuten nach Infusionsbeginn blieb die arterielle Konzentration von β -Hydroxybutyrat unverändert, nahm dann jedoch geringgradig aber signifikant ab. Ähnlich war das Verhalten des Lebervenösen Spiegels, doch war dessen Abfall stärker; gegen Ende der Infusionsperiode lagen die arteriellen Werte sogar über den venösen, sodaß die Lebervenös - arterielle Differenz sich ständig verringerte. Analog dazu sank auch die hepatische Produktion ständig ab und kam am Ende des Untersuchungszeitraumes vollständig zum Erliegen.

Für die Kontrollgruppe ergab sich ein fortlaufendes Ansteigen für die arteriellen und noch mehr für die Lebervenösen Werte und folglich auch ein Anstieg der Lebervenös - arteriellen Differenz und eine vermehrte Produktion von β -Hydroxybutyrat bis zum Ende der Untersuchung.

(s. Tab. 5, 17, 21)

Tabelle 6 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio - lebervenöse Differenzen, Produktion bzw. Utilisation des Substrats Azetazetat (Azaz) vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL
10/20 Min (n=5)	16.5 ± 4.9	25.7 ± 7.0	-9.2 ± 2.4	-7.7 ± 2.1
35 Min (n=5)	15.7 ± 4.8	20.0 ± 5.5	-4.2 ± 2.2 ⁺	-4.4 ± 2.3 ⁺
40 Min (n=5)	12.5 ± 3.2	18.7 ± 4.6 [§]	-6.2 ± 1.9 [§]	-6.2 ± 2.0 [§]
50/60 Min (n=5)	7.6 ± 1.8 [§]	11.0 ± 2.7 [§]	-3.4 ± 1.0 [§]	-2.8 ± 0.8 [§]
80/90 Min (n=5)	4.9 ± 1.2 [§]	5.0 ± 1.2 ⁺	-0.1 ± 0.3 ⁺	-0.1 ± 0.3 ⁺

+ : Signifikanz gegen die vorangehende Periode

§ : Signifikanz gegen die Ausgangsperiode

i. Azetazetat

Wie bei β -Hydroxybutyrat fielen auch bei Azetazetat die arteriellen und lebervenösen Werte mit Beginn der Fruktoseinfusion kontinuierlich ab. Auch hier verringerte sich die lebervenös - arterielle Differenz und erreichte gegen Ende der Infusionsperiode Null. Auch die hepatische Produktion nahm ständig ab, und bei den beiden letzten Messungen war keine Abgabe von Azetazetat durch das Splanchnikusgebiet mehr zu verzeichnen. Das Kontrollkollektiv zeigte auch hier wieder einen leichten Anstieg der arteriellen und lebervenösen Konzentrationen, jedoch keine Veränderungen in der lebervenös - arteriellen Differenz und der hepatischen Produktion von Azetazetat.

(s. Tab. 6, 18, 21)

3. Bilanzierung der aufgenommenen Fruktose gegen die hepatische Produktion unter Einbeziehung von Aufnahme, bzw. Abgabe der glukoneogenetischen Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin.

In der Vorperiode entsprach die aus der Aufnahme der glukoneogenetischen Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin kalkulierte Zuckerneubildung von etwa $1/3$ der hepatischen Glukoseproduktion den im Kontrollkollektiv kalkulierten Raten. Unter der Gabe von Fruktose ist keine

Zuckerneubildung aus den oben genannten C_3 - Körpern mehr nachweisbar, da die Fruktoseinfusion eine sofortige Produktion von Laktat und Pyruvat sowie ein Sistieren der Aufnahme von Alanin bewirkte, und da die noch aufgenommenen Mengen an Glycerin quantitativ nicht ins Gewicht fallen. Wenn wir annehmen, daß die Abgabe von Glukose, Laktat und Pyruvat aus der aufgenommenen Fruktose stammt, ergibt sich nach Abzug der Utilisation von Alanin und Glycerin für die 5. und 10. Minute nach Infusionsbeginn eine Glukoseproduktion von 55 % und eine Laktat - und Pyruvatabgabe von 23 % der aufgenommenen Fruktose. In der 20. und 30. Minute fiel die hepatische Glukoseproduktion auf 43 % des hepatischen Fruktoseverbrauches zurück, der Anteil von Laktat und Pyruvat blieb unverändert bei 23 %. 50 und 60 Minuten nach Infusionsbeginn stellte die Glukose nur mehr 20 % der utilisierten Fruktose, die Laktat - und Pyruvatabgabe war entsprechend auf 47 % angestiegen. Nichts als $C - 3$ und $C - 6$ - Körper wieder abgegeben wurden nach 5 und 10 Minuten 22 % der aufgenommenen Fruktose, nach 20 und 30 Minuten 34 % und nach 50 und 60 Min. 35 %. (s. Tab. 7; Abb. 6)

4. Substratquotienten als Ausdruck des zytoplasmatischen und mitochondrialen Redoxzustandes.

Der arterielle Laktat - Pyruvat - Quotient änderte sich während der ersten 10 Minuten der Fruktoseinfusion nicht,

Tabelle 7

Während einer Infusion von Fruktose durch die Leber aufgenommene Fruktosemenge (FU, $\mu\text{M}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$) und Produktion von Glukose (Gluk-Prod, in $\mu\text{M}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ (μM) bzw. in Prozent der aufgenommenen Fruktose (% FU).

Ferner wurde die Nettoabgabe von C_3 -Körpern stöchiometrisch kalkuliert ($1/2 \times \text{C}_3$ -Körper, in $1/2 \times \mu\text{M}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ ($1/2 \mu\text{M}$), bzw. in Prozent der aufgenommenen Fruktose (% FU) sowie der Prozentsatz der utilisierten Fruktose, der nicht mehr als C_3 - oder C_6 -Körper wieder abgegeben wurde (verbliebene Frukt-Util (verbl. FU))

	FU	Gluk-Prod	$1/2 \times \text{C}_3$ -Körper	verbl. FU
		μM	$1/2 \mu\text{M}$	% FU
5 (n=5)	Min	188.7 ± 32.3	-103.9 ± 19.2	55
				% FU
				24
10 (n=5)	Min	107.4 ± 12.3	-60.4 ± 9.3	56
				23
20/30 (n=5)	Min	87.4 ± 4.8	-37.9 ± 7.7	43
				23
50/60 (n=5)	Min	67.9 ± 9.3	-13.5 ± 6.2	20
				47

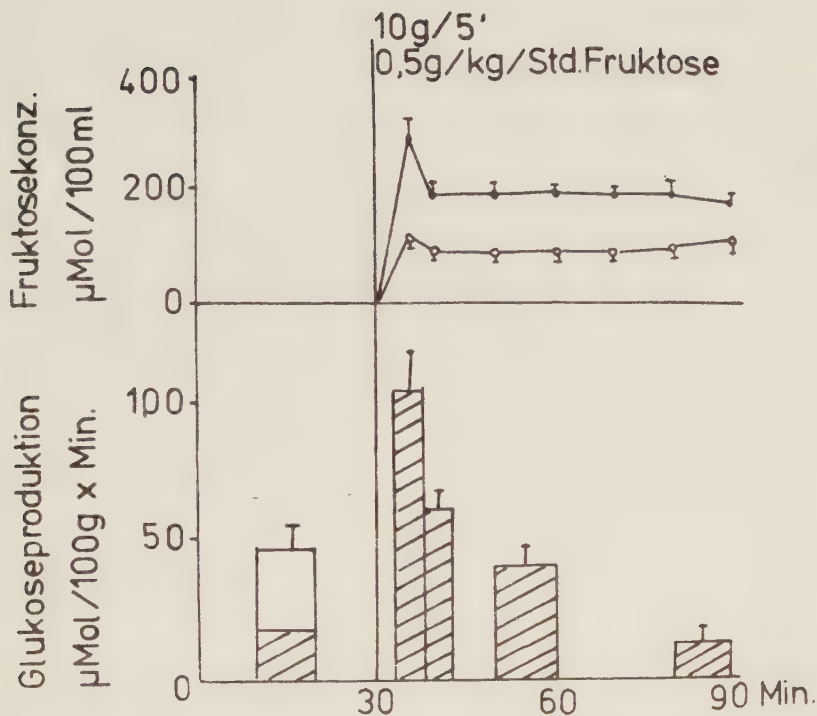


Abb. 6 Verhalten der arteriellen und lebervenösen Fruktosekonzentrationen, der hepatischen Glukoseproduktion sowie des aus der Aufnahme von Laktat, Pyruvat, Alanin, Glyzerin und Fruktose kalkulierten Anteils der Glukoneogenese in der Kontrollperiode und unter der Infusion von Fruktose.

Tabelle 8

Arterielle und lebervenöse Redox-Quotienten von Laktat/Pyruvat (Lak/Pyr) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat (β -Hob/Azaz) vor (0-30 Min.) und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

		A	V
Lak/Pyr	10/20 Min (n=5)	11.1 ± 1.0	11.7 ± 1.1
	35 Min (n=5)	10.7 ± 0.8	$8.4 \pm 0.7^+$
	40 Min (n=5)	11.6 ± 0.9	8.7 ± 1.0
	50/60 Min (n=5)	$15.8 \pm 1.9^{\S}$	$9.7 \pm 1.1^+$
	80/90 Min (n=5)	$26.9 \pm 7.5^+$	$10.7 \pm 0.6^{\&}$
β -Hob/Azaz	10/20 Min (n=5)	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.3
	35 Min (n=5)	$3.0 \pm 0.4^+$	$3.2 \pm 0.5^+$
	40 Min (n=5)	3.2 ± 0.6	$2.6 \pm 0.5^+$
	50/60 Min (n=5)	4.2 ± 1.1	$3.6 \pm 0.8^+$
	80/90 Min (n=5)	5.1 ± 2.8	4.1 ± 1.5

+: Signifikanz gegen die vorausgehende Periode

$\S$: Signifikanz gegen die Ausgangsperiode

$\&$: Signifikanz gegen die 35. Minute

stieg aber dann kontinuierlich an und erreichte gegen Ende der Infusionsperiode das Doppelte des Ausgangswertes. In der Lebervene nahm der Quotient zunächst signifikant ab, stieg aber dann an und erreichte schließlich wieder den anfänglichen Wert.

Auch der arterielle β -Hydroxybutyrat / Azetazetat - Quotient stieg unter Fruktose bis auf das Doppelte an, während es in der Lebervene zu keiner so deutlichen Erhöhung kam.

Beim Kontrollkollektiv, dem nur physiologische Kochsalzlösung infundiert worden war, änderten sich in der 90 - minütigen Beobachtungsperiode weder arteriell noch lebervenös die Quotienten von Laktat / Pyruvat und von β -Hydroxybutyrat / Azetazetat. (s. Abb. 7)

5. Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Insulin und Abgabe dieses Hormons durch das Splanchnikusgebiet.

Sowohl der arterielle als auch der lebervenöse Gehalt an Insulin stieg während der Infusion von Fruktose kontinuierlich bis auf das Doppelte des Ausgangswertes an. Schon 5 Minuten nach Fruktosegabe war die Abgabe von Insulin durch das Splanchnikusgebiet um mehr als das Zweifache erhöht und nahm dann bis zur 60. Minute wieder leicht ab. (s. Tab. 9, 19). Im Kontrollversuch zeigten sich keine Veränderungen der arteriellen oder lebervenösen Insulinkonzentrationen.

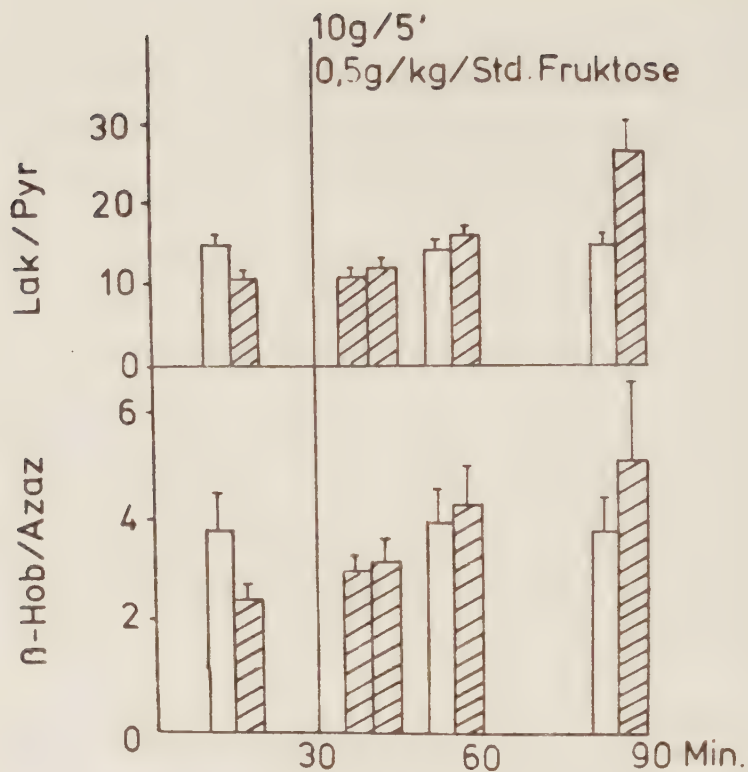


Abb. 7 Das Verhalten der Redoxpaare Laktat / Pyruvat und β -Hydroxybutyrat / Azetazetat im arteriellen Blut vor und während Fruktoseinfusion im Vergleich zum Kontrollkollektiv
Symbole siehe Abb. 3

Tabelle 9 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen ($\mu\text{Mol/l}$), arterio - lebervenöse Differenzen und hepatische Abgabe von Insulin vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL
10 Min (n=5)	4.2 ± 0.8	7.1 ± 1.0	3.0 ± 1.0	-285 ± 100
35 Min (n=5)	$6.5 \pm 1.3^+$	$13.3 \pm 1.8^+$	$6.8 \pm 1.2^+$	$-690 \pm 130^+$
50 Min (n=5)	$8.0 \pm 1.7^+$	13.8 ± 4.0	$5.9 \pm 2.5^§$	$-490 \pm 210^§$
80 Min (n=5)	$9.7 \pm 2.0^+$	$14.0 \pm 3.9^§$	4.4 ± 2.4	-370 ± 200

+ : Signifikanz gegen die vorangehende Periode

§ : Signifikanz gegen die Ausgangsperiode

Insulin

IV. DISKUSSION

Unter der Infusion von Fruktose wurden, abgesehen von den letzten zehn Minuten der einstündigen Beobachtungsperiode, wo nur mehr 42 % aufgenommen wurden, 55 - 60 % des arteriellen Angebotes an Fruktose durch die Leber extrahiert. Dies entspricht Werten, wie sie an der Rattenleber in Situ erhoben werden konnten (53).

An der isoliert perfundierten Schweineleber konnte nachgewiesen werden, daß die Elimination des arteriellen Fruktoseangebotes einer Michaelis - Menten - Kinetik mit einer K_m von 5.9 mM entspricht, sowie eine maximale Eliminationsrate von 3 mM Fruktose/g Leber x Min. aufweist (49). Durch die Injektion von 10 g Fruktose in den ersten 5 Minuten als Anfangsdosis wurde eine arterielle Spitzenkonzentration von 307 $\mu\text{M}/100\text{ ml}$ erreicht. Nach Übergang auf die kontinuierliche Infusion von 0.5 g/kg KG x Std. sank diese Ausgangskonzentration schon nach 5 Minuten auf einen Wert von 190 $\mu\text{M}/100\text{ ml}$ ab, der während der ganzen restlichen Zeit der Beobachtungsperiode als Plateau erhalten blieb. Die hepatische Aufnahme von Fruktose in den ersten 10 Minuten, d.h. in der Zeit, in der der Effekt der später noch zu besprechenden Insulinsekretion noch nicht zum Tragen kam, entspricht genau den Daten, die an der isoliert perfundierten Schweineleber erhoben

wurden (49). Obwohl die prozentuale Extraktion gleichbleibende Werte aufwies, nahm die Fruktoseutilisation - bedingt durch den Rückgang der Durchblutung - 20 - 30 Minuten nach Infusionsbeginn weiter ab. Erst 50 - 60 Minuten nach dem Beginn der Fruktoseabgabe verringerte sich die prozentuale Aufnahme dieses Zuckers auf 42 %, was bei gleichgebliebenen Durchblutungswerten und konstantem arteriellen Angebot natürlich eine Abnahme auch der Utilisation bewirkte. Damit entspricht die prozentuale Extraktion der Fruktose nur dem Wert, wie er 30 - 50 Minuten nach Infusionsbeginn auch von Tygstrup am Menschen gemessen werden konnte (54). Wenn wir die über eine Stunde verabreichte Menge Fruktose von etwa 40 Gramm auf die mittlere Utilisation umrechnen, so ergibt sich, daß etwa 40 % der infundierten Zuckermenge in dieser Zeit durch die Leber aufgenommen worden war. Dies entspricht dem Bereich von 32 - 48 %, wie er schon von Mendeloff angegeben wurde (40).

Schon fünf Minuten nach der Fruktosegabe stieg die arterielle Glukosekonzentration an und erreichte dann nach zehn Minuten ein Plateau, das etwa 15 mg % über dem Ausgangswert lag. Diese Erhöhung des Blutzuckerspiegels konnte schon mehrfach sowohl am Tier als auch am Menschen nachgewiesen werden (2, 4, 44, 48, 50, 57, 58, 59).

Dieser Anstieg der Glukosespiegel kann zumindest teilweise

mit einer verminderten peripheren Glukoseutilisation (8), im Wesentlichen jedoch mit einem Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion auf über das Doppelte des Ausgangswertes fünf Minuten nach Beginn der Fruktoseinfusion erklärt werden. Dieser Befund konnte bisher in keiner der uns vorliegenden Literaturstellen erhoben werden. Dies mag wohl daran liegen, daß bei den uns vorliegenden Arbeiten die ersten Messungen erst nach 15 Minuten (8) und wesentlich später nach Infusionsbeginn vorgenommen wurden (4, 40), also zu einem Zeitpunkt, wo die später noch im einzelnen zu interpretierende Insulinreaktion bereits eingetreten ist und zum Tragen kommt. Auch bei unseren Untersuchungen ist schon nach zehn Minuten keine statistische Signifikanz zum Ausgangswert mehr nachzuweisen, nach 20 - 30 Minuten liegt die Produktion numerisch schon unter den banalen Werten, und nach 50 - 60 Minuten beträgt sie gar nur mehr rund $1/4$ der Kontrollwerte.

Dieser Rückgang der hepatischen Glukoseproduktion unter Fruktoseinfusion konnte am Menschen schon von verschiedenen Autoren beobachtet werden (4, 8, 9). Jedoch konnte bisher keine Erklärung für diesen Abfall der Glukoseproduktion gefunden werden. Es wurde vielmehr immer wieder diskutiert, daß eigentlich eine hepatische Mehrproduktion von Glukose vorliegen müsste, da ja der arterielle Zuckerspiegel angestiegen war. So wurde versucht, diese Problematik durch andere Entstehungsmechanismen zu erklären.

Einer dieser Deutungsversuche war der Hinweis auf eine möglicherweise unter Fruktose einsetzende Glukoneogenese durch die Niere beziehungsweise die Darmmukosa (4).

Es ist verwunderlich, daß noch nie eine vermehrte Insulinfreisetzung des Pankreas auf eine Fruktoseinfusion als Ursache der über die Zeit abnehmenden hepatischen Glukoseproduktion diskutiert worden ist. Dies ist um so erstaunlicher, als einige Untersucher einen Anstieg des arteriellen Glukosegehaltes um mehr als 10 - 30 mg % gemessen haben (4, 8, 9, 44, 54, 58, 65), der als Stimulus für eine Insulinabgabe des Pankreas voll ausreicht.

Nach unseren Messungen erfolgte sofort auf die Gabe der Fruktose, zusammen mit der Zunahme der hepatischen Glukoseproduktion und dem Anstieg des arteriellen Glukosespiegels, eine Verdoppelung der Insulinproduktion durch das Splanchnikusgebiet (Tab. 9), also eine erhebliche Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse unter Berücksichtigung des Insulins, das bei der Passage durch die Leber abgebaut worden war.

Eine Stunde nach Beginn der Fruktoseinfusion war der arterielle Insulingehalt auf über das Doppelte angestiegen.

Wir sind uns bewusst, daß die Bestimmungsgenauigkeit von IRI in Bereichen, wie sie bei unseren Untersuchungen vorliegen, nur sehr limitierte Aussagen bei Zunahme des Insulinspiegels von 4 auf 10 $\mu\text{U/ml}$ zulassen. Da dieser Anstieg um 100 % jedoch bei allen fünf untersuchten Probanden vorlag, errechnet sich daraus eine hohe statistische

Wahrscheinlichkeit mit einem $p < 0,005$. Wir möchten unseren Beobachtungen auch insofern Bedeutung beimessen, als Brodanova schon 1972 bei neun Stoffwechselgesunden einen entsprechenden Anstieg des arteriellen Insulingehaltes nachgewiesen hatte (12).

- Das Auftreten einer hepatischen Produktion von Laktat und Pyruvat auf Infusion von Fruktose ist schon früher am Menschen beobachtet worden (4, 9, 34, 40, 54). Der unter Fruktose bekannte kontinuierliche Anstieg von Laktat (4, 8, 40, 53, 54, 58, 63), sowie über die Zeit nicht mehr weiter zunehmende Pyruvatspiegel (4, 8, 58, 63) wurden als Folge einer einsetzenden hepatischen Produktion gesehen. Der von uns beobachtete Rückgang der Laktatproduktion bis zur 50. Minute konnte ebenfalls durch Tracer-Studien bestätigt werden (58), während der erneute Anstieg in der 50. - 60. Minute noch nicht gemessen wurde. Auch die von uns unter Fruktoseinfusion gesehene Hemmung der hepatischen Aufnahme von Alanin durch die Leber mit daraus resultierendem Anstieg in der Arterie, wobei schon 10 Minuten nach Infusionsbeginn keine hepatische Extraktion mehr nachweisbar war, wurde unseres Wissens noch nicht beschrieben. Er kann damit erklärt werden, daß die Desaminierung zu Pyruvat wegen des hohen intrazellulären Brenztraubensäurespiegels gehemmt ist, während der zweite Weg des Alanins in die Proteinsynthese, wie schon aus

Tracerstudien an der Rattenleber bekannt ist (37), wegen des durch rasche Fruktosephosphorylierung gesenkten intrazellulären ATP - Spiegels (22, 23, 37, 63) nur schlecht ablaufen kann.

Glyzerin wurde während der ganzen Periode der Fruktoseinfusion weiter unverändert extrahiert bei - wegen des Insulinanstieges - leicht abfallendem arteriellen Angebot. Dies ist nur schwer verständlich und steht im Gegensatz zu den Untersuchungen am isoliert perfundierten Organ (49), die einen erhöhten Glyzerinaldehyd-, Glyzerin- und Glyzero - 3 - Phosphat - Spiegel nachgewiesen haben. Eine mögliche Erklärung könnte auch hier die in vivo in situ erfolgende Insulinreaktion bieten, mit raschem Abströmen des aufgenommenen Glyzerins sowie des aus dem Fruktose -1- Phosphat entstehenden Glyzerinaldehyds in Synthesewege wie Triglyzeride und Glukose sowie in die Glykolyse mit Enzymreaktionen mit höherer Aktivität.

Die arteriellen Fettsäurespiegel fielen, im Gegensatz zum Kontrollkollektiv, über die Zeit der Fruktoseinfusion als Folge des erhöhten Insulinspiegels ab. Die hepatische Utilisation verringerte sich parallel dazu, ausgeprägt nach 50 - 60 Minuten, da noch zusätzlich eine Verringerung der prozentualen Extraktion auftrat. Eine Abnahme der prozentualen Extraktion der freien Fettsäuren durch die Leber konnten wir bisher nur vereinzelt auf die Gabe von

Insulin sehen, während die hepatische Aufnahme der FFA eng mit dem arteriellen Angebot korrelierte (27).

Ebenfalls als Folge der Erhöhung des Insulinspiegels sind die Senkung der arteriellen Konzentrationen der Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Azetazetat, sowie die Abnahme der hepatischen Produktion mit völligem Sistieren der Abgabe nach 50 - 60 Minuten zu sehen. Auch die Senkung der Redoxpaare Laktat/Pyruvat sowie β -Hydroxybutyrat/ Azetazetat in der Lebervene deutlich unter den Wert der Arterie ist als Folge der verringerten Fettsäuren - Oxydation mit Abnahme der β - Oxydation bei verringerter Ketogenese zu werten. Dementsprechend hat nach 5 Minuten, wenn die Insulinsekretion den Leberstoffwechsel noch nicht beeinflußt hat, noch keine Veränderung der β -Hydroxybutyrat - Azetazetat Quotienten in der Lebervene und in der Arterie stattgefunden.

Die Tatsache, daß der Laktat/Pyruvat - Quotient zu diesem Zeitpunkt jedoch schon abgefallen ist, muß mit der schon von Sestoft (49) benützten Erklärung des raschen Pyruvatanstieges durch die Aktivierung der Pyruvatkinase durch die Erhöhung der Fruktose -1- Phosphat - Konzentration, sowie einer nur im Zytoplasma vermehrt ablaufenden Dehydrierung von Glyzerinaldehyd zu Glyzerin durch die hochaktive Alkoholdehydrogenase sowie von Fruktose zu Sorbit über die Sorbitdehydrogenase erklärt werden.

Wenn wir die von der Leber utilisierte Fruktose als 100 % ansetzen und die abgegebenen Mengen an Glukose, Laktat und Pyruvat unter Abzug der noch laufenden Aufnahme von Glycerin und Alanin stöchiometrisch kalkulieren, ergibt sich, daß in den ersten 5 und 10 Minuten 55 bzw. 56 % als Glukose, sowie 24 bzw. 23 % als Laktat und Pyruvat wieder abgegeben wurden, während 21 % nicht mehr wiederkehren, die zu CO_2 oxydiert oder in Triglyzeride oder in Glykogen eingebaut werden. Ein Anteil aus Glykogenabbau an der hepatischen Glukoseproduktion unter der Fruktoseinfusion dürfte im Gegensatz zur Kontrollperiode nicht mehr vorliegen, da durch den starken Abfall des intrazellulären ATP - Gehaltes sowie des anorganischen Phosphates und durch den daraus resultierenden Anstieg des Fruktose - 1 - Phosphat - Spiegels eine Phosphorylasenaktivierung für wenig wahrscheinlich erscheint (23).

Nach 20 - 30 Minuten wirkt sich die Insulinsekretion durch das Pankreas schon aus: der Anteil der Glukose an der aufgenommenen Fruktose fällt auf 43 %, während der der Abgabe von Laktat und Pyruvat unverändert bei 23 % bleibt. Der Anteil der Fruktose, der in der Leber verbleibt, hat also von 21 % auf 34 % zugenommen.

Als mögliche Reaktionswege sind durch Insulin stimulierte Triglyzeridsynthese, vermehrte Einschleusung in den glykolytischen Weg mit Oxydation im Zitratzyklus sowie im Glykogenaufbau zu diskutieren.

50 - 60 Minuten nach Beginn der Fruktoseinfusion fiel der Anteil der Glukoseproduktion weiter auf 18 %, während der der Laktat - und Pyruvatabgabe entsprechend auf 47 % anstieg, d. h. der Anteil der in der Leberzelle verbleibenden Fruktose blieb unverändert.

Als mögliche Erklärung dieser Umlagerung können verschiedene Mechanismen herangezogen werden: der intrazelluläre Fruktose - 1 - Phosphatspiegel dürfte inzwischen noch weiter angestiegen sein, worauf auch die Verminderung der prozentualen Extraktion hinweisen könnte. Dadurch wird die Reaktion von Fruktose - 6 - Phosphat über die Hexoisomerase gehemmt, sowie die Pyruvatkinase stimuliert. Im weiteren könnte die anhaltende konstante Insulinsekretion eine weitere Hemmung des glukoneogenetischen Weges mit erneuter Beschleunigung der Glykolyse bewirkt haben. Zusätzlich ist eine Hemmung der Fruktosediphosphatase mit Aktivierung der Pyruvatkinase und der Pyruvatdehydrogenase zu berücksichtigen, da der intrazelluläre Acetyl - COA - Spiegel infolge reduzierter β -Oxydation der freien Fettsäuren und bevorzugter Veresterung in Triglyzeride abgesunken ist, was aus der völlig sistierenden Ketonkörperproduktion ersichtlich wird. Der damit vermehrte Abstrom über die aktivierte Pyruvatdehydrogenase in den Zitratzyklus könnte der Menge an Glyzero - Phosphat entsprechen, die - trotz Insulinstimulation - nicht mehr in eine Triglyzeridsynthese eingehen kann, da die hepatische Fettsäureutilisation

inzwischen infolge des gesenkten arteriellen Spiegels, sowie infolge der wohl insulinbedingten Abnahme der prozentualen Extraktion weiter zurückgegangen ist.

Aus den vorliegenden Untersuchungen könnte sich eine Erklärung dafür ergeben, daß in der Zeit, als Lävulose als Lebertherapeutikum in großem Stil Verwendung fand, keine Leberschädigungen gesehen wurden, ja erstaunlicherweise Lebererkrankungen trotz der hochdosierten Lävuloseverabreichung in einem vergleichbaren Zeitraum wie heute ausheilten.

Es kommt nämlich beim Gesunden immer zu einer Insulinausschüttung, die wie geschildert zur Hemmung der Fruktosephosphorylierung führt und damit anscheinend einen ATP - turnover über ein schädliches Maß hinaus verhindert.

Allerdings werden bei einer Dosierung, wie sie hier Verwendung fand, trotz der Insulinausschüttung über einen geraumen Zeitraum eine Steigerung der Harnsäure - sowie der Laktatproduktion beobachtet, die bei entsprechender Prädisposition zur Gicht oder zu einer Laktatanhäufung mit klinischen Symptomen führen könnte.

Eine Dosislimitierung, wie sie von der Deutschen Arzneimittelkommission vorgeschlagen wurde, ist auch auf Grund der vorliegenden Daten deshalb unbedingt zu unterstützen. Darüberhinaus sollte der Zuckeraustauschstoff, der wegen

seines geringen Effektes auf den Blutzucker besonders von Diabetologen geschätzt wird, dem Diabetiker, der den gesteigerten ATP - Umsatz unter der Fruktose nicht mit Hilfe einer gesteigerten Insulinsekretion bremsen kann, immer nur in Kombination mit einer adäquaten Insulindosis verabreicht werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An fünf gesunden, normalgewichtigen Versuchspersonen wurde der Stoffwechsel des Splanchnikusgebietes unter dem Einfluß von Fruktose untersucht. Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv von 9 Probanden unter Kochsalzinfusion. Die Versuchspersonen erhielten zunächst eine Stoßinjektion von 10 g Fruktose innerhalb von 5 Minuten und dann während einer Stunde eine Infusion von 0,5 g Fruktose je kg Körpergewicht.

Nach der Initialdosis der Fruktose ergibt sich zunächst ein Gipfel im arteriellen Angebot und ab der 10. Minute stellt sich ein steady state um ca. 200 μMol ein. Die Konzentrationen in der Lebervene verhalten sich ähnlich. Mit Beginn der Fruktoseabgabe kommt es zu einer Steigerung der Leberdurchblutung von ca. 80 auf 100 ml/100 g x Min., die 20 Minuten später bereits wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt ist. Nach dem, was man bisher über die Regulation der Durchblutung durch den Stoffwechsel weiß, käme am ehesten der durch die Fruktosephosphorylierung hervorgerufene Abbau der energiereichen Phosphate mit einem vermehrten Anfall von Adenosin als Ursache der Durchblutungssteigerung in Frage.

Mit der Zunahme des Fruktosespiegels steigt auch sofort

der arterielle sowie der lebervenöse Glukosespiegel, was zu einer signifikanten Steigerung der arteriellen und lebervenösen Insulinkonzentrationen führt.

Warum es zu einer Zunahme des arteriellen Glukosespiegels gekommen ist, läßt sich durch die aus der arterio - lebervenösen Differenz und der Durchblutung während der verschiedenen Zeitabschnitte kalkulierten Glukoseproduktion erklären: sie hat sich innerhalb der ersten 10 Minuten verdoppelt und kehrt dann bis zur 20. Minute wieder zum Ausgangswert zurück, um am Ende der Fruktoseperiode sogar unter den Basalwert abzufallen.

Da man 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit annehmen kann, daß die aufgenommenen C_3 - Körper Laktat, Pyruvat, Glyzerin und Alanin bereits gänzlich in die Glukoneogenese einmünden, läßt sich der Anteil der Glukoneogenese an der Glukoseproduktion kalkulieren. Wenn wir diese Kalkulation während der Fruktosezufuhr vornehmen, dann zeigt sich, daß der Anteil der Glukoneogenesepräkursoren an der Glukoseproduktion sehr gering ist und daß der größte Teil der abgegebenen Glukose ungedeckt bleibt.

Da man aus den bisherigen Ergebnissen der Tierversuche und der gemessenen Zunahme der Insulinsekretion annehmen muß, daß die basale Glykogenolyse unter Fruktoseeinfluß sistiert, kann der ungedeckte Teil der Glukoseproduktion wie an der Tierleber nur aus der aufgenommenen Fruktose stammen. Damit hat der Anteil der Glukoneogenese an der

Glukoseproduktion gegenüber der Basalperiode um ein Vielfaches zugenommen.

Beim Versuch einer Bilanzierung zeigt sich folgendes:

5 Minuten nach Beginn der Fruktosegabe werden $188 \mu\text{Mol}/100 \text{ g} \times \text{Min.}$ Fruktose vom Splanchnikusgebiet aufgenommen. Davon erscheinen 55 % als Glukose, 24 % als Laktat und Pyruvat und 21 % bleiben für die Glykogen - bzw. Triglyzeridsynthese sowie für die Endosydation übrig.

5 Minuten später hat zwar die Fruktoseaufnahme wegen der Verminderung des arteriellen Angebots deutlich abgenommen, es erscheint aber der gleiche prozentuale Anteil der aufgenommenen Fruktose als Glukose bzw. als Laktat und Pyruvat.

Weitere 10 Minuten später geht unter der nun einsetzenden Insulinwirkung der prozentuale Anteil der aufgenommenen Fruktose an der Glukoseproduktion auf 46 % zurück.

50 Minuten nach Beginn der Fruktosegabe geht wohl durch zunehmende Insulinwirkung bei gleichbleibendem arteriellen Angebot die Aufnahme des Zuckers zurück. Dabei nimmt der Anteil der aufgenommenen Fruktose, der in die Glukose läuft, weiterhin stark ab und dafür der Anteil, der als Laktat und Pyruvat die Leber verläßt, deutlich zu. Dies trifft auch für den Anteil Fruktose zu, der in der Leber verbleibt und für die Glykogen - bzw. Triglyzeridsynthese sowie für die Endoxydation zur Verfügung steht.

Die Untersuchungen zeigen, daß durch die Insulinausschüttung beim Gesunden eine Hemmung der Glukoneogenese mit nachfolgender Verminderung der Fruktosephosphorylierung zustande kommt, sodaß der vermehrte ATP - Umsatz über ein bestimmtes Maß hinaus limitiert wird. Trotzdem kann man vorübergehend eine starke Harnsäure - und Laktatproduktion nachweisen, sodaß ein Dosislimit unbedingt eingehalten werden muß. Da der Diabetiker nicht mehr adaequat Insulin auszuschütten vermag, fehlt ihm bei der parenteralen Ernährung mit Laevulose ein entsprechender Schutzmechanismus, sodaß die Fruktose immer auch gleichzeitig mit einer adaequaten Insulindosis verabreicht werden sollte.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Adelman, R.C., Ballard, F.J. and S. Weinhouse, 1967
Purification and properties of rat liver Fructokinase.
J. Biol. Chem., 242, 3360.
2. Aguilar-Parada, R., Eisentraut, A.M. and R.M. Unger 1969.
Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects.
Amer. J. Med. Sci., 257, 415.
3. Andersson, G., Brohult, J. and G. Sterner, 1968.
Increasing metabolic acidosis following fructose infusion
in two children.
Acta paediat. scand., 58, 301.
4. Atwell, M.E. and C. Waterhouse, 1971.
Glucose production from fructose.
Diabetes, 20, 193.
5. Berg, G., Bickel, H. und F. Matzkies, 1973.
Bilanz- und Stoffwechselverhalten von Fructose, Xylit und
Glucose sowie deren Mischung bei Gesunden während sechsstündiger
parenteraler Ernährung.
Dtsch. Med. Wschr., 98, 602.
6. Bergmeyer, H.U., 1970.
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim.

7. Bergmeyer, H.U., Bernt, E., Schmidt, F. and H. Stork, 1970.
D-Glucose Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. In Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1163.
8. Bergström, J., Hultman, E. and A.E. Roch-Norlund, 1968.
Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion
Acta med. scand., 184, 359.
9. Bergström, J., Fürst, P., Gallays, F. and E. Hultman 1972.
Aspects of fructose metabolism in normal man.
Symp. Clin. Metab. Asp. Fructose, 57.
10. Bernt, E. und H.U. Bergmeyer, 1970.
D - Fructose
in Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse,
Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1266.
11. Biggs, R. and R.G. Mac Farlane, 1962.
Human Blood Coagulation and its Disorders,
Blackwall, Sc. Publicatings, Oxford, 1962.
12. Brodanova, M., Brodan, V. and V. Kordac, 1972.
Metabolic reflection of fructose infusion in cirrhotic
patients and the effect of tolbutamide and butylbiguanide.
Acta Hepato-Gastro-Enterolog., 19, 116.
13. Bücher, Th. und R. Scholz, 1965.
Symposion on gluconeogenesis
Vortrag, Nashville, U.S.A.

14. Conn, H.L., jun. 1955
Measurement of Organ Blood Flow without Blood Sampling.
Brookhaven NY. and Philadelphia,
JCI 34, 9.
15. Cannon, J.J., Kyner, I.L. and C.J. Toews, 1970.
The action of phenformin on gluconeogenesis and ketone body.
Diabetologia, 6, 623.
16. Czok, R. und W. Lamprecht, 1970.
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat.
Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse
Bd. II., Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1407.
17. Dietze, G. 1974.
Untersuchungen über den Stoffwechsel der menschlichen
Leber mit Hilfe der Kathetertechnik sowie einer neuen
Methodik zur Messung der Leberdurchblutung.
Habilitationsschrift München, 1974.
18. Dietze, G., Wicklmayr, M., Czempel, H., Henftling, H.G.,
Hepp, K.D. und H. Mehnert.
Zur Analyse der lebervenösen ¹³³Xenon-Clearance nach
Zufuhr des Gases durch Inhalation.
Klin. Wschr., 53, 639, 1975.
19. Dietze, G., Wicklmayr, M., Grunst, J., Stiegler, S. und
H. Mehnert 1976.
Die Verwertung von Glukose und Fruktose in Leber und
Muskel beim Menschen.
Int. J. Vit. Nutr. Res., 15, 31.
20. Duncombe, W.G., 1963.
The colorimetric microdetermination of long-chain fatty
acids.
Biochem. J., 88, 7.

21. Eggstein, M. und F.H. Kreutz, 1966.

Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.

Klin. Wschr., 44, 262.

22. Felig, P., Owen, O.E., Wahren, S. and G.F. Cahill, jr., 1969.

Amino acid metabolism during prolonged starvation

J. Clin. Invest., 48, 584.

23. Förster, H., Boecker, S. und M. Ziege, 1972.

Anstieg der Konzentration der Serumharnsäure nach akuter und chronischer Zufuhr von Saccharose, Fructose, Sorbit und Xylit.

Med. u. Ernähr., 13, 193.

24. Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsmann, J.M. and R.G. Spurling, 1967.

Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating in the heart and lungs.

Amer. J. Physiol., 85, 377.

25. Hausamen, T.U., Helger, R., Rick, W. and W. Gross, 1967.

Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase by a new kinetic method.

Clin. Chim. Acta, 15, 241.

26. Heinz, F., Lamprecht, W. and J. Kirsch, 1968.

Enzymes of fructose metabolism in human liver.

J. Clin. Invest., 47, 1826.

27. Havel, R.J., Kane, J.P., Balasse, E.O., Segel, N. and L.V.Basso
1970.

Splanchnic metabolism of free fatty acids and production of
very low density lipoproteins in normotriglyceridemic and
hypertriglyceridemic humans.

J. Clin. Invest., 49, 2017.

28. Heukenkamp, P.U. and N. Zöllner, 1971.

Fructose - induced hyperuricaemia in men.

Lancet, I, 808.

29. Hohorst, H.J., 1970.

L - (+) - Lactat

in: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse,
Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1425.

30. Hultman, E. and L.H. Nilsson, 1971.

Liver glygogen in man

in: Pernow, B. and Saltin, B., Muscle Metabolism During Exercise,
Plenum Press, New York, 1971, 143.

31. Karmen, A., 1955.

Transaminase activity in human blood.

J. Clin. Invest., 34, 126.

32. Kety, S., 1951.

The theory and applications of the exchange of inert gas
at the lungs and tissues.

Pharmacol. Rev., 3, 1.

33. Kraft, G., 1962.

Elektrische Methoden der chemischen Analyse.

Umschau Verlag, Frankfurt, 1962.

34. Kreisberg, R.A., Pennington, L.F. and B.R. Boshell, 1970.

Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and obese humans

Diabetes, 20, 53.

35. Kreyszig, E., 1967.

Statistische Methoden und ihre Anwendungen.

Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, 1967.

36. Löffler, G. und L. Weiss, 1971.

Die radioimmunologische Bestimmung von Insulin

Mitt. d. Dtsch. Ges. f. Klin. Chemie, 3.

37. Mäenpää, P.H. 1972.

Fructose and Liver Protein Synthesis

Symp. Clin. and Metab. Asp. of Fructose, 1972, 115.

38. Mehnert, H.

Die Verwendung von Fructose, Sorbit und Xylit.

in: E.F. Pfeiffer: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd.II, S.1069

J.F. Lehmanns, München, 1971.

39. Mellanby, J. und D.H. Williamson, 1970.
Acetacetat
in: Bergmeyer, H.U.,
Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie,
Weinheim 1970, 1776.
40. Mendeloff, A.I. and I.E. Weichselbaum, 1951.
Role of human liver in the assimilation of intravenously
administered fructose.
Soc. Clin. Research, Chicago, 450.
41. Morales M.F. and R.E. Smith, 1945.
A note of the physiological arrangement of tissues.
Bull. Math. Biophys., 7, 47.
42. Öckermann, P.A. and H. Lundberg, 1956.
Conversion of fructose to glucose by human jejunum.
Absence of galctose to glucose conversion.
Biochem. Biophys. Acta, 105, 34.
43. Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J. and
G.F. Cahill, jr., 1969.
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest., 48, 574.
44. Perheentupa, J. and K. Raivio, 1967.
Fructose - induced hyperuricaemia.
Lancet, 9.

45. Schmidt, E. and F.W. Schmidt, 1963.

Enzymbestimmungen im Serum bei Leber - Erkrankungen.

Funktions - Muster als Hilfsmittel der Diagnose.

Enzym. Biol. Clin., 3, 1.

46. Schmitz-Feuerhake, Tägder K., Fröhlich, H., Pixberg, H.,

Pichlmayr, H., und D. Gauch 1970.

Durchblutungsmessung mit ¹³³Xenon nach der Inhalationsmethode

Gesellschaft für Nuklearmed. mitteilung 135.

47. Scholz, R., Zehner, J. und Th. Bücher, 1966.

Gluconeogenese in der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber

Acta Hepato-splenologica, 13, 376.

48. Scholz, R., 1967.

Hämoglobinfreie Durchströmung der isolierten Rattenleber

und Untersuchungen zur Re oxcompartmentierung.

Habilitationsschrift, München, 1967.

49. Sestoft, L., Tenneson, K., Hansen, F.V. and S.E. Damgaard, 197

Fructose and glyceraldehyde metabolism in the isolated
perfused pig liver.

Eur. Biochem., 30, 542.

50. Söling, H.D., 1969.

Wirkungsmechanismus des Insulins: Die Insulinwirkung auf
das Lebergewebe.

in E.F. Pfeiffer, in Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I,
Lehmanns Verlag, München, 1969, 511.

51. Stein, S.W., Sieber, C.S., Leevy, C.M., Cherrick, G.R. and W.H. Abelmann.

The effect of ethanol upon systemic and hepatic blood flow in man.

Amer. J. Clin. Nutr. 13, 68, 1963.

52. Strumia, M.M., Sample, A.B. and E.D. Hart, 1954.

An improved micro hematocrit method.

Amer. J. Clin. Path., 24, 1016.

53. Topfing, D.L. and P.A. Mayes, 1971.

The concentrations of fructose, glucose and lactate in the splanchnic blood vessels of rats absorbing fructose.

Nutr. Metabol., 13, 331.

54. Tygstrup, N., Winkler, K. and F. Lundquist, 1964.

The mechanism of the fructose effect on the ethanol metabolism of the human liver.

L. Clin. Invest., 44, 817.

55. Veall, N. and B.L. Mallett, 1966.

Regional cerebral blood flow determination by ¹³³Xe-inhalation and external recording: the effect of arterial recirculation.

Clin. Sci., 30, 353.

56. Watson, D., 1960.

A simple method for the determination of serum cholesterol.

Clin. Chim. Acta, 5, 637.

57. Weichselbaum, T.E., Markgraf, H.W. and R. Elman, 1953.

Metabolism of intravenously infused fructose in man.

Metabolism, 2, 434.

58. Weinstein, J.F. and H. Roe, 1952.

The utilization of fructose by human subjects and animals.

Clin. Med., 40, 39.

59. Wicklmayr, M., Dietze, G., Czempel, H., Hepp, K.D., Böttger, Braun, S., Mehnert, H. und H.G. Henftling, 1973.

Human liver blood flow and metabolism under the influence of pharmacological doses of glucagon.

Eur. J. Clin. Invest., 3, 276.

60. Williamson, D.H., 1970.

L-Alanin.

In Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1634.

61. Williamson, D.H. und J. Mellanby, 1970.

B-Hydroxybutyrat.

In Bergmeyer H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1772.

62. Williamson, J.R., Jakob, Q. and R. Scholz, 1971.

Energy cost of gluconeogenesis in rat liver.

Metabolism, 20, 13.

63. Woods, H.F., 1972.

Hepatic accumulation of metabolites after fructose loading.
Symposion Clin. Metab. Asp. Fructose, 87.

64. Wroblewski, F., 1956.

Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and
hepatic disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 569.

65. Ylikahri, R.H., Kähönen, M.T. and J. Hassinen, 1972.

Modification of metabolic effects of ethanol by fructose.
Symposion Clin. Metab. Asp. Fructose, 141.

66. Zierler, K.L. 1962.

Circulation times and the theory of indicator dilution
methods for determining blood flow and volume.

In Handbook of Physiology, Section 2: Circulation, Vol. I, 58
W.F. Hamilton, ed., Washington D.C., Amer. Physiol. Society

ANHANG

Tabellen der Einzelabnahmen

Tabelle 10 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Glukose sowie die Leberdurchblutung (DB) vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr. Name	0 - Periode					F r u k t o s e - P e r i o d e									
	0	10	20	30	DB	35	40	DB	50	60	70	80	90	DB	
1 G.H. A	370.0	365.0	375.0	370.0	90.0	378.0	505.0	103.0	560.0	550.0	540.0	575.0	575.0	85.0	
V	440.0	465.0	440.0	430.0		500.0	560.0		615.0	600.0	590.0	600.0	575.0		
2 R.P. A	493.0	452.0	438.0	459.0	97.0	459.0	463.0	109.0	470.0	477.0	501.0	501.0	498.0	93.0	
V	540.0	493.0	471.0	497.0		511.0	501.0		533.0	537.0	539.0	525.0	499.0		
3 S.H. A	486.0	463.0	473.0	465.0	78.0	480.0	564.0	88.0	642.0	636.0	634.0	630.0	624.0	76.0	
V	537.0	519.0	525.0	521.0		560.0	610.0		659.0	659.0	635.0	631.0	626.0		
4 H.W. A	448.0	446.0	445.0	444.0	75.0	458.0	496.0	90.0	521.0	509.0	460.0	465.0	470.0	82.0	
V	533.0	525.0	517.0	500.0		573.0	593.0		543.0	549.0	520.0	505.0	505.0		
5 S.R. A	540.0	520.0	500.0	500.0	86.0	570.0	640.0	109.0	635.0	630.0	-	-	-	85.0	
V	580.0	550.0	540.0	560.0		720.0	710.0		710.0	670.0	-	-	-		
X	467.4	449.2	446.2	447.6		469.0	533.6		565.6	560.4	533.8	542.8	541.8		
SEM	28.4	24.8	20.9	21.5	85.2	30.7	31.2	99.8	33.0	31.8	37.2	37.0	35.3	83.6	
X	526.0	510.4	598.6	501.6	4.0	572.8	594.8	4.6	612.0	603.0	571.0	565.2	551.3	2.8	
SEM	23.1	14.5	18.6	21.1		39.3	34.3		33.8	27.3	26.0	30.0	30.3		

Tabelle 11 Arterielle und Lebervenöse Konzentrationen des Substrats Fruktose

vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr. Name	0 - Periode						Fruktose - Periode					
	0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1 G.H.	A	-	-	-	250.0	205.5	215.0	215.0	190.0	250.0	210.0	
	V	-	-	-	135.0	100.0	105.0	95.0	95.0	120.0	125.0	
2 R.P.	A	-	-	-	242.0	156.0	137.0	166.0	188.0	176.0	158.0	
	V	-	-	-	87.0	61.0	55.0	71.0	77.0	89.0	95.0	
3 S.H.	A	-	-	-	372.0	172.0	180.0	188.0	176.0	180.0	170.0	
	V	-	-	-	140.0	81.0	83.0	93.0	95.0	97.0	131.0	
4 H.W.	A	-	-	-	284.0	185.0	193.0	106.0	218.0	195.0	195.0	
	V	-	-	-	121.0	82.0	80.0	80.0	101.0	123.0	111.0	
5 S.R.	A	-	-	-	390.0	320.0	190.0	220.0	-	-	-	
	V	-	-	-	110.0	90.0	90.0	110.0	-	-	-	
X												
SEM	A	-	-	-	307.6	189.6	183.0	199.0	193.0	200.3	183.3	
	V	-	-	-	30.9	12.9	12.8	9.9	8.9	17.1	11.8	
X												
SEM	V	-	-	-	118.6	82.8	82.6	89.8	92.0	107.3	115.5	
	-	-	-	-	9.5	6.4	8.1	6.7	5.2	8.4	8.0	

Tabelle 12 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Laktat

vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr. Name	0 - Periode					Fruktose - Periode				
	0	10	20	30	35	40	50	60	70	80
1 G.H.	A	55.2	56.2	49.5	52.1	78.8	86.2	98.6	187.7	210.7
	V	30.1	28.7	32.8	31.5	106.9	110.1	112.3	200.0	231.3
2 R.P.	A	106.7	128.6	124.1	125.0	201.6	266.4	301.9	295.6	310.1
	V	90.1	109.4	118.5	111.7	374.9	379.4	358.9	393.4	405.0
3 S.H.	A	57.1	75.1	68.8	70.3	121.0	160.6	169.8	165.6	211.2
	V	33.9	44.2	36.2	40.0	171.9	175.0	179.3	181.2	278.3
4 H.W.	A	66.1	67.3	59.8	53.2	131.3	181.2	219.8	245.3	258.7
	V	41.9	37.5	37.9	34.9	242.2	235.0	236.0	330.7	354.5
5 S.R.	A	64.1	67.7	68.0	68.6	87.9	135.0	136.0	138.2	-
	V	49.2	46.7	37.5	36.4	159.1	162.0	186.0	197.6	-
X	A	69.8	79.0	74.0	73.8	124.1	166.1	185.2	206.5	247.7
SEM		9.4	12.8	13.0	13.3	21.7	29.7	35.2	28.4	23.7
									23.9	20.1
X	V	49.0	53.3	52.6	50.9	211.0	212.3	214.5	260.6	317.5
	SEM	10.8	14.4	16.5	15.3	46.3	46.3	41.1	42.7	38.9
									38.2	41.7

Tabelle 13 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Pyruvat
vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	0 - Periode					Fruktose - Periode						
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1	G.H.	A	4.7	7.7.	6.4	6.2	6.0	8.6	9.1	12.4	14.4	18.3	19.1
		V	3.0	2.0	2.0	4.1	9.7	9.0	10.0	14.5	31.6	34.9	32.6
2	R.P.	A	10.2	9.1	9.2	9.8	20.4	25.8	27.7	25.0	18.6	19.0	18.5
		V	10.6	11.7	12.0	12.2	45.3	49.7	51.9	52.0	46.8	48.6	44.7
3	S.H.	A	6.7	6.3	6.3	6.4	13.1	15.1	10.5	11.0	11.5	12.2	9.4
		V	3.8	4.4	2.3	2.3	23.6	22.5	19.9	21.1	22.3	25.7	23.0
4	H.W.	A	6.5	5.9	5.6	5.3	10.8	15.5	11.4	9.5	8.8	7.9	4.3
		V	4.5	3.9	4.1	4.2	35.2	37.2	34.1	40.3	30.6	31.2	28.0
5	S.R.	A	6.1	6.4	5.0	6.4	9.7	9.0	8.4	8.0	-	-	-
		V	2.6	3.8	3.3	3.1	19.1	17.0	15.2	16.6	-	-	-
X													
SEM	A		6.8	7.1	6.5	6.8	12.0	14.8	13.4	13.2	13.3	14.4	12.8
			0.9	0.6	0.7	0.8	2.4	3.1	3.6	3.0	2.1	2.6	3.6
X													
SEM	V		4.9	5.2	4.7	5.2	26.6	27.1	26.2	28.9	32.8	35.1	32.1
			1.5	1.7	1.9	1.8	6.2	7.3	7.6	7.3	5.1	4.9	4.6

4.6

Tabelle 14

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Alanin

vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	0 - Periode					Fruktose - Periode						
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1	G.H.	A	24.5	24.5	21.1	23.6							
	V	15.0	15.4	14.2	16.8	24.0	25.9	24.6	21.9	30.1	39.1	40.6	
2	R.P.	A	45.0	41.9	41.5	41.2							
		31.1	32.9	28.9	34.6	20.0	24.0	21.4	21.3	31.1	36.2	41.9	
3	S.H.	A	25.3	24.2	22.7	23.1							
	V	17.2	17.5	18.8	16.5	42.0	43.0	47.9	51.0	53.6	49.7	49.1	
4	H.W.	A	31.1	23.8	28.3	29.9							
	V	19.5	17.7	17.2	16.9	40.1	42.2	46.3	49.2	52.0	54.5	50.0	
5	S.R.	A	16.4	14.4	17.8	17.5							
	V	10.0	8.8	9.1	12.2	22.5	24.5	29.1	29.6	30.7	29.3	32.5	
X													
	SEN	A	28.5	25.9	26.3	27.0	22.3	26.2	27.5	27.6	28.7	30.9	
X													
	SEM	V	18.6	18.5	17.6	19.4	29.4	30.4	32.5	35.2	37.6	40.7	

Tabelle 15

Arterielle und Lebervenöse Konzentrationen des Substrats Glycerin

vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	0 - Periode					Fruktose - Periode						
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1	G.H.	A	28.3	23.1	18.4	18.4	17.7	16.0	15.3	15.7	15.5	13.5	11.8
		V	11.3	8.7	7.5	6.9	5.6	6.2	5.9	4.9	5.1	4.8	3.3
2	R.P.	A	8.9	8.0	7.8	7.1	6.8	6.7	7.4	7.3	7.1	5.6	6.5
		V	2.8	1.9	2.2	2.3	2.3	2.2	2.2	2.8	2.0	2.4	2.2
3	S.H.	A	23.6	26.2	19.3	16.5	12.5	14.6	17.0	19.0	17.6	18.3	20.6
		V	6.6	7.8	6.5	6.2	5.1	6.0	5.9	6.9	6.2	6.0	6.1
4	H.W.	A	18.8	16.5	16.6	16.7	17.5	18.1	15.0	14.8	17.2	15.6	14.2
		V	5.0	5.8	5.1	5.4	5.4	6.3	5.5	5.8	6.3	6.9	6.6
5	S.R.	A	13.2	11.6	13.2	15.9	17.7	16.3	14.2	15.2	-	-	-
		V	2.8	4.5	4.5	7.6	6.2	6.6	6.7	6.5	-	-	-
X													
SEM		A	18.6	17.1	15.1	14.9	14.4	14.3	13.8	14.4	14.3	13.2	13.3
			3.5	3.5	2.1	2.0	2.2	2.0	1.7	1.9	2.5	2.7	2.9
X													
SEM		V	5.9	5.7	5.2	5.7	4.9	5.5	5.2	5.4	4.9	5.0	4.6
			1.6	1.2	0.9	0.9	0.7	0.8	0.7	1.0	1.0	0.8	1.1

Tabelle 16 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen der freien Fettsäuren
vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	0 - Periode						Fruktose - Periode					
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1	G.H.	A	110.0	90.0	77.0	77.0	66.0	58.0	50.0	53.0	47.0	32.0	32.0
		V	63.0	58.0	52.0	52.0	50.0	46.0	36.0	33.0	31.0	30.0	22.0
2	R.P.	A	65.0	68.0	72.0	62.0	54.0	51.0	49.0	42.0	37.0	31.0	31.0
		V	50.0	50.0	52.0	43.0	38.0	36.0	36.0	30.0	30.0	26.0	32.0
3	S.H.	A	130.0	138.0	129.0	146.0	131.0	110.0	108.0	126.0	124.0	125.0	106.0
		V	90.0	90.0	88.0	101.0	82.0	87.0	77.0	74.0	73.0	71.0	109.0
4	H.W.	A	122.0	120.0	119.0	119.0	121.0	118.0	105.0	90.0	92.0	81.0	84.0
		V	77.0	79.0	75.0	71.0	74.0	76.0	58.0	55.0	55.0	55.0	55.0
5	S.R.	A	81.0	94.0	104.0	121.0	118.0	114.0	97.0	90.0	-	-	-
		V	51.0	63.0	68.0	71.0	81.0	89.0	74.0	71.0	-	-	-
X		A	101.6	102.0	100.2	105.0	98.0	90.0	81.8	80.2	75.0	67.3	63.3
SEM			12.4	12.2	11.2	15.4	15.8	14.7	13.3	15.0	20.2	22.5	18.9
X		V	66.2	68.0	67.0	67.6	65.0	66.8	56.2	52.6	47.2	45.8	54.5
SEM			7.7	7.3	6.9	10.0	8.9	10.9	8.9	9.2	10.3	10.7	19.4

Tabelle 17 Arterielle und Lebervenöse Konzentrationen des Substrats β -Hydroxybutyrat vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	0 - Periode				Fruktose - Periode							
		0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1	G.H.	A	36.8	51.5	37.4	49.2	46.1	29.7	16.0	9.2	11.3	9.7	10.0
		V	70.0	65.4	71.8	67.2	56.4	38.7	25.1	18.1	12.3	12.4	12.8
2	R.P.	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	S.H.	A	82.8	91.7	99.2	119.0	104.3	92.7	85.9	87.3	74.4	81.0	94.5
		V	92.0	100.1	112.7	127.4	112.7	88.0	68.4	68.0	58.0	63.8	60.0
4	H.W.	A	20.2	15.2	18.0	23.3	12.6	14.5	10.0	10.0	9.4	8.8	7.2
		V	31.7	32.2	33.8	34.0	22.9	23.6	15.6	13.8	12.2	10.0	10.3
5	S.R.	A	38.6	36.6	45.0	56.7	56.2	49.2	40.8	26.8	-	-	-
		V	81.1	81.2	81.4	86.0	90.8	72.1	73.3	60.9	-	-	-
X		A	44.6	48.8	49.9	62.0	54.8	46.5	38.2	33.5	31.7	33.2	37.2
	SEM		13.4	17.1	17.4	20.3	18.9	17.0	17.2	18.4	21.4	23.9	28.6
X		V	68.7	69.7	74.9	78.6	70.7	55.6	45.6	40.2	27.5	28.4	27.7
	SEM		13.1	14.4	16.3	19.5	19.7	14.8	14.7	14.1	15.3	17.2	16.2

Tabelle 18 Arterielle und lebervenöse Konzentrationen des Substrats Azetazetat
vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr. Name	0 - Periode					Fruktose - Periode						
	0	10	20	30	35	40	50	60	70	80	90	
1 G.H	A	21.6	28.6	27.0	26.2	24.5	17.8	12.6	8.2	6.3	5.1	4.6
	V	47.5	37.3	47.0	46.0	34.3	29.3	18.3	13.0	7.2	5.4	3.8
2 R.P.	A	2.3	4.5	5.1	5.8	5.7	5.6	5.4	4.3	3.1	3.4	3.3
	V	6.6	5.9	7.0	7.9	5.7	5.9	5.5	5.0	4.5	3.1	2.5
3 S.H.	A	23.0	27.5	28.6	32.2	28.3	20.5	13.5	12.1	10.0	9.4	7.2
	V	37.4	37.0	41.7	45.5	28.4	26.1	19.6	15.2	11.5	9.8	7.3
4 H.W.	A	7.1	8.1	8.0	8.2	4.6	4.7	2.7	2.5	2.4	2.8	3.4
	V	12.3	13.4	14.3	15.1	6.8	9.9	5.1	3.0	3.5	3.8	4.4
5 S.R	A	12.9	13.9	13.5	16.4	15.6	13.7	9.6	4.9	-	-	-
	V	26.5	25.2	27.9	32.1	24.7	22.3	14.0	11.1	-	-	-
X												
SEM	A	13.4	16.6	16.4	17.8	15.7	12.5	8.8	6.4	5.5	5.2	4.6
		4.0	4.9	4.8	5.1	4.8	3.2	2.2	1.7	1.7	1.5	0.9
X												
SEM	V	26.1	23.8	27.6	29.3	20.0	18.7	12.5	9.5	6.7	5.5	4.5
		7.6	6.3	7.7	7.8	5.8	4.6	3.1	2.3	1.8	1.5	1.0

Tabelle 19 Arterielle und Lebervenöse Konzentrationen (uU/ml) von Insulin
 vor und während Infusion von Fruktose 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	10	35	50	60
1	S.R.	A	1.9	2.4	3.7
		V	4.8	8.4	8.1
2	R.P.	A	3.5	5.5	6.7
		V	8.6	9.1	8.5
3	S.H.	A	4.0	6.3	6.5
		V	4.6	8.5	8.9
4	G.H.	A	4.4	10.2	9.6
		V	9.8	18.5	23.4
					29.2
5	H.W.	A	7.1	8.1	9.2
		V	7.9	15.2	14.1
					13.5
X					
SEM	A	4.2	6.5	7.2	8.5
		1.9	2.9	2.3	4.4
X					
SEM	V	7.1	13.3	12.7	13.6
		2.3	4.0	6.4	9.0

Tabelle 20

Leberdurchblutung, arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin während des Kontrollversuches über 90 Minuten nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL	DB	
Glukose	10/20 Min (n=9)	473.4 ± 15.9	532.1 ± 15.5	-58.7 ± 7.5	-45.3 ± 5.8	77.1 ± 1.5
	50/60 Min (n=9)	464.5 ± 12.9	529.3 ± 15.4	-64.8 ± 6.0	-49.6 ± 5.2	75.8 ± 1.7
	80/90 Min (n=9)	466.7 ± 13.3	533.8 ± 16.4	-67.1 ± 6.3	-51.8 ± 5.7	76.3 ± 1.4
Laktat	10/20 Min (n=9)	81.6 ± 7.5	55.4 ± 7.2	26.2 ± 2.7	20.1 ± 2.1	33.4 ± 3.9
	50/60 Min (n=9)	73.1 ± 7.8	45.1 ± 6.7	28.0 ± 3.9	21.0 ± 2.7	39.4 ± 4.8
	80/90 Min (n=9)	67.4 ± 7.5	43.3 ± 6.9	24.0 ± 2.9	18.5 ± 2.4	36.9 ± 3.8
Pyruvat	10/20 Min (n=9)	5.8 ± 0.5	3.8 ± 0.4	1.9 ± 0.5	1.5 ± 0.4	31.9 ± 6.8
	50/60 Min (n=9)	5.4 ± 0.4	3.3 ± 0.2	2.0 ± 0.4	1.5 ± 0.3	35.6 ± 5.3
	80/90 Min (n=9)	4.7 ± 0.4	3.1 ± 0.2	1.5 ± 0.4	1.1 ± 0.3	29.0 ± 8.7

PROZ. EXTR.

Fortsetzung

Tabelle 20

		A	V	AVD	PROD/UTIL	PROZ. EXTR.
Alanin	10/20 Min (n=9)	26.0 ± 2.9	18.1 ± 2.2	7.9 ± 1.5	6.1 ± 1.2	30.4 ± 4.6
	50/60 Min (n=9)	24.7 ± 2.9	17.7 ± 2.1	6.9 ± 1.5	5.2 ± 1.2	28.1 ± 4.2
	80/90 Min (n=9)	23.6 ± 2.8	16.3 ± 2.4	7.3 ± 1.1	5.6 ± 0.9	32.1 ± 4.4
Glyzerin	10/20 Min (n=9)	17.9 ± 2.0	7.9 ± 1.5	9.1 ± 0.8	7.0 ± 0.7	55.1 ± 3.6
	50/60 Min (n=9)	14.9 ± 1.9	6.7 ± 1.2	8.2 ± 1.0	6.3 ± 0.9	56.3 ± 4.5
	80/90 Min (n=9)	15.2 ± 1.9	7.1 ± 1.2	8.2 ± 0.9	6.2 ± 0.7	54.9 ± 3.7

Tabelle 21

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen der freien Fettsäuren (FFS), von β -Hydroxybutyrat (β -Hob) und Azetazetat (Azaz) während des Kontrollversuches über 90 Minuten 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	A	V	AVD	PROD/UTIL	PROZ. EXTR.
FFS	10/20 Min (n=8)	79.8 $\pm$ 11.9	58.5 $\pm$ 7.3	21.3 $\pm$ 5.2	16.4 $\pm$ 4.1
	50/60 Min (n=8)	79.3 $\pm$ 11.9	61.0 $\pm$ 9.9	18.3 $\pm$ 3.5	14.0 $\pm$ 2.7
	80/90 Min (n=8)	90.3 $\pm$ 13.3 ⁺	68.0 $\pm$ 10.9 ⁺	22.3 $\pm$ 4.3	16.7 $\pm$ 3.0
β -Hob	10/20 Min (n=8)	39.8 $\pm$ 9.1	59.4 $\pm$ 12.7	-19.7 $\pm$ 5.1	-14.8 $\pm$ 3.7
	50/60 Min (n=8)	48.2 $\pm$ 10.8 ⁺	68.7 $\pm$ 14.0 ⁺	-20.6 $\pm$ 4.2	-15.4 $\pm$ 3.1
	80/90 Min (n=8)	63.9 $\pm$ 15.7 ⁺	90.6 $\pm$ 19.6 ⁺	-26.8 $\pm$ 5.8 ⁺	-20.0 $\pm$ 4.1 ⁺
Azaz	10/20 Min (n=9)	13.1 $\pm$ 2.9	24.4 $\pm$ 4.3	-11.3 $\pm$ 2.1	-8.7 $\pm$ 1.6
	50/60 Min (n=9)	16.2 $\pm$ 4.0	29.1 $\pm$ 5.1	-12.9 $\pm$ 1.8	-9.7 $\pm$ 1.6
	80/90 Min (n=9)	19.3 $\pm$ 4.1	31.6 $\pm$ 5.3	-12.3 $\pm$ 1.9	-9.3 $\pm$ 1.4

+ : Signifikanz gegen die vorangehende Periode

Tabelle 22 Hepatische Glukoseproduktion, aus der Aufnahme der Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin stöchiometrisch kalkulierte Glukoneogenese und Glykogenolyse während des Kontrollversuches über 90 Minuten
15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

	Glukose- produktion	Glukoneogenese	Glykogenolyse
10/20 Min (n=8)	43.5 ± 6.3	18.2 ± 1.6	25.3 ± 5.9
50/60 Min (n=8)	49.6 ± 5.2	16.5 ± 1.9	31.5 ± 5.9
80/90 Min	51.8 ± 5.7	16.4 ± 1.8	36.1 ± 5.0

Herrn Professor Dr. H. Mehnert, dem Koreferenten meiner Dissertation, danke ich sehr herzlich für seine Mühe und für sein persönliches Wohlwollen.

Dem Referenten, Herrn Privatdozenten Dr. G. Dietze, gilt mein ganz besonderer Dank. Nach Überlassung des Themas fand ich bei ihm immer verständnisvolles Interesse, stete Hilfsbereitschaft und auch die notwendige Unterstützung.

Lebenslauf

Angaben zur Person: Name: Siegfried Stiegler
geb. am: 11. 09. 1950 in München
Mutter: Philomena Artmann,
geb. Stiegler
Fabrikarbeiterin

Schulbildung: 4 Jahre Grundschule in Scheyern
9 Jahre humanistisches Gymnasium
in Scheyern / Oberbayern
Abitur am 28. 06. 1969

Studium: Immatrikulation im Sommersemester 1970
an der Humanmedizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität
München

Prüfungen: 02. 04. 1971 naturwissenschaftliche
Vorprüfung
18. 10. 1972 ärztliche Vorprüfung
23. 07. 1976 ärztliche Prüfung

